

THESE

présentée

A L'U.E.R. DE CHIMIE DE L'UNIVERSITE DE NANTES

par

Gordana HAJDUKOVIĆ née RAKOVIĆ

pour obtenir

LE TITRE DE DOCTEUR ES-SCIENCES PHYSIQUES

ETUDE PAR RMN DE LA STEREOCHIMIE DE CYCLES PENTAGONAUX ET HEXAGONAUX

DEFORMATION DE CYCLOPENTENONES SUBSTITUEES

ET STRUCTURE D'HEXOPYRANNOSES ET DE SPIRODECANES

Soutenue le 27 Septembre 1974 devant la Commission d'examen

M. G. MARTIN
M. G. MAVEL

Présidents

M. P. SINAY
M. H. QUINIOU
Mme M. MARTIN

Examineurs

THESE

présentée

A L'U.E.R. DE CHIMIE DE L'UNIVERSITE DE NANTES

par

Gordana HAJDUKOVIĆ née RAKOVIĆ

pour obtenir

LE TITRE DE DOCTEUR ES-SCIENCES PHYSIQUES

ETUDE PAR RMN DE LA STEREOCHIMIE DE CYCLES PENTAGONAUX ET HEXAGONAUX

DEFORMATION DE CYCLOPENTENONES SUBSTITUEES

ET STRUCTURE D'HEXOPYRANNOSES ET DE SPIRODECANES

Soutenue le 27 Septembre 1974 devant la Commission d'examen

M. G. MARTIN

M. G. MAVEL

Présidents

M. P. SINAY

M. H. QUINIOU

Mme M. MARTIN

Examineurs



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555015_0034

Ce travail a été effectué au Laboratoire de Physicochimie Moléculaire de l'U.E.R. de Chimie de NANTES, sous la responsabilité de Madame le Professeur MARTIN. Je ne saurais trop lui exprimer ma gratitude pour l'importance et l'efficacité de sa direction ainsi que pour la bienveillance qu'elle m'a constamment réservée.

Mes premières recherches dans le domaine de la RMN se sont effectuées sous la direction de Monsieur le Professeur FREYMAN. Je lui exprime ma profonde reconnaissance pour le constant intérêt témoigné au long des années et pour le goût de la recherche qu'il m'a inculqué.

Je tiens à remercier Monsieur le Professeur MARTIN pour l'aide si fréquemment apportée par ses conseils.

Que Monsieur le Professeur MAVEL, qui a accepté la présidence de cette soutenance, veuille bien trouver ici l'expression de ma sincère gratitude.

Ma reconnaissance s'adresse également à Monsieur le Professeur QUINIOU qui me fait l'honneur de participer à ce jury.

Je remercie Monsieur le Professeur SINAY pour l'intérêt porté à ce travail et pour les fructueuses discussions et suggestions qu'il m'a accordées.

Que Messieurs RABILLER, PUGNY, KIRSCHLEGER et REGNIER, à qui je dois les substances étudiées dans cette thèse, soient assurés de ma reconnaissance. Je remercie aussi de leur aide à des titres divers Mesdames COISY, MABON, COMBRISON, LACOMBE et Messieurs LE BAIL et BERRY, ainsi que tous les chercheurs du laboratoire.

L'Institut des Sciences Nucléaire "Boris Kidrič" de Belgrade m'a permis de venir en France pour réaliser ce travail. Je suis particulièrement consciente de la reconnaissance que je lui dois et espère pouvoir mettre à profit dans l'avenir les connaissances acquises.

J'ai pu réaliser ce travail grâce à la bourse octroyée par les autorités françaises et yougoslaves et grâce à ma nomination d'assistante-associée accordée par l'Université de NANTES durant la dernière année.

• • •

• •

•

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION

PREMIERE PARTIE : STRUCTURE DE DERIVES CYCLOPENTENYLIQUES

INTRODUCTION

CHAPITRE I - PARAMETRES RMN ET STEREOCHIMIE D'ALKYLIDENE-4 CYCLOPENTENE-2 ONES-1.....

Introduction

1 - Partie expérimentale

2 - Résultats

2.1 - Paramètres de résonance magnétique protonique

2.2 - Détermination du signe des couplages protoniques à longue distance

2.3 - Paramètres de résonance du carbone 13

3 - Identification des isomères de configuration

3.1 - Effet Overhauser nucléaire

3.2 - Exploitation des déplacements chimiques et des constantes de couplage protonique

4 - Discussion

4.1 - Analyse des déplacements chimiques

4.1.1. Résonance protonique

4.1.2. Résonance du carbone 13

4.2 - Transmission des couplages

4.2.1. Couplages allyliques et homoallyliques

4.2.2. Couplages 4J H-C-C-C-H et 5J H₃C-C-C-C-H

4.2.3 Couplages 6J H₃C-C=C-C-C-H et 3J H₃C-C=C-C=C-CH₃

Conclusion

CHAPITRE II - STRUCTURE ET CONFORMATIONS DE CYCLOPENTENE-2 ONES-1 SUBSTITUEES.....

Introduction

1 - Résultats

2 - Influence des solvants aromatiques

3 - Configurations

4 - Non planéité du cycle

4.1 - Comportement des déplacements chimiques

4.2 - Comportement des constantes de couplage

4.3 - Etude par absorption infrarouge

5 - Analyse conformationnelle	45
5.1 - Effets de substituants et angle de déformation du cycle	45
5.2 - Populations conformationnelles	48
5.2.1. Composés mono substitués en 4 ou 5	49
5.2.2. Composés trans dihalogénés en 4 et 5	49
5.2.3. Composés trans chloro-5 alkyl-4	50
5.2.4. Composés cis chloro-5 alkyl-4	50
5.2.5. Composés disubstitués en 5	52
5.2.6. Effets de solvants sur les constantes de couplage	53
Conclusion	54
DEUXIEME PARTIE : STEREOCHIMIE DE CYCLES HEXAGONAUX APPARTENANT AUX SÉRIES DES SPIRANNES ET DES HEXOPYRANNOSES	
INTRODUCTION	55
CHAPITRE I - STEREOCHIMIE DE CYCLES A 6 ATOMES EN SÉRIE SPIRODECANE	56
Introduction	56
1 - Configuration et conformation des dérivés de l'oxa-1 oxo-2 aza-3 spiro-(4.5) decane	57
1.1 - Résultats	58
1.2 - Discussion des spectres	60
1.2.1. Spectres du motif CH ₂ de l'hétérocycle	60
1.2.2. Spectres du motif CH ₂ du noyau cyclohexanique	60
1.2.3. Spectre du proton lié au carbone substitué	62
2 - Conformation des dérivés de l'oxa-1 oxo-2 diaza-3,8 spiro-(4,5) decane et de leurs précurseurs pipéridiniques	64
2.1 - Partie expérimentale	65
2.2 - Analyse des spectres	65
2.3 - Analyse conformationnelle	68
Conclusion	70
CHAPITRE II - STEREOCHIMIE DE DESOXY-6-L-HEXOPYRANNOSES CHLOROSULFONYLES	
Introduction	72
1 - Partie expérimentale	74
2 - Analyse des spectres et attribution des signaux	74
3 - Analyse conformationnelle	84
4 - Discussion des paramètres spectraux	88
Conclusion	89
LISTE DES TABLEAUX	90
LISTE DES FIGURES	91
BIBLIOGRAPHIE	93

Notre travail a eu pour but l'étude stéréochimique de cycles pentagonaux et hexagonaux. Cette étude réalisée essentiellement par résonance magnétique nucléaire vise en même temps l'acquisition d'informations complémentaires sur le comportement des paramètres δ et J et notamment sur la transmission des couplages à longue distance.

Les ambitions majeures de l'analyse conformationnelle se ramènent généralement à trois objectifs (1) : déterminer la géométrie précise ainsi que les énergies relatives des différentes structures cycliques constituant les minima énergétiques ; élucider les modes d'interconversion entre ces différentes formes ainsi que les énergies d'activation qui leur sont associées ; préciser les énergies de tension introduites par la substitution sur les différents sites. Actuellement le seul système cyclique pour lequel ces trois buts aient été complètement atteints est le cyclohexane ; cependant de nombreux résultats expérimentaux et théoriques ont été acquis pour la plupart des cycloalcanes moyens. Les cycles hexagonaux hydrocarbonés ou hétéroatomiques notamment ont fait l'objet de nombreuses études particulièrement fructueuses par RMN (2,3). Nous avons donc poursuivi dans ce domaine des objectifs précis et limités : en série pentagonale nous nous sommes intéressés à la structure du noyau cyclopenténone et à l'influence éventuelle des substitutions sur la planéité du cycle (4). En série hexagonale nous avons examiné la structure de composés d'intérêt biochimique qui nous ont permis de préciser, d'une part l'influence d'une géométrie de type spirannique (5,6), d'autre part les exigences antagonistes de l'effet anomère et de la substitution méthylée dans des hexopyrannoses (7).

PREMIERE PARTIE

STRUCTURE DE DERIVES CYCLOPENTENYLIQUES

Les études des cycles pentagonaux restent moins nombreuses que celles des cycles hexagonaux (2). Dans de nombreux cas l'analyse des résultats RMN est rendue plus difficile par la complexité et la rapidité des mouvements conformationnels; d'autre part l'amplitude des déformations du cycle est généralement mal connue.

Notre travail concernant le noyau cyclopenténone s'intègre dans l'ensemble des travaux du laboratoire. En effet, des méthodes originales ont permis la synthèse de cyclopenténones halogénées (8,9,10) et d'alkylidène cyclopenténones (11,12). D'autre part plusieurs travaux ont été consacrés au laboratoire à l'étude de la structure du motif diénique et à l'influence de la stéréochimie et de la substitution sur l'atmosphère électronique et les paramètres UV, RMN et IR de butadiènes 1,3 (13).

Les alkylidène cyclopenténones (chapitre I) nous offriront un terme de comparaison permettant de mieux cerner l'influence de la nature endocyclique de l'une des liaisons sur les paramètres RMN et notamment sur la transmission des couplages à longue distance.

Des études récentes concluant à une structure plane des cyclopentène-2-one-1 et cyclopentène-3-one-1 (14 à 16), nous nous sommes proposé d'examiner les déformations susceptibles d'être introduites par la substitution sur ce cycle (chapitre II).

CHAPITRE I

PARAMETRES RMN ET STEREOCHIMIE D'ALKYLIDENE-4 CYCLOPENTENE-2 ONES-1

INTRODUCTION

Les alkylidène-4 cyclopentène-2 ones-1 substituées sont susceptibles d'exister sous deux configurations au niveau de la double liaison exocyclique. Notre étude a eu pour but l'identification des isomères de configuration et la détermination des paramètres RMN en grandeur et en signe. La série de composés envisagée offre en effet la possibilité d'une étude systématique de certains types de couplages allyliques et homoallyliques dont la dépendance géométrique n'est pas encore parfaitement connue. A cet égard la relation $|^4J_{\text{cis}}| > |^4J_{\text{trans}}|$ souvent vérifiée en série acyclique présente de nombreuses exceptions dans les composés cycliques et il est intéressant de préciser la dépendance angulaire complète de ce type de couplage.

1 - PARTIE EXPERIMENTALE

Les alkylidene-4 cyclopentène-2 ones-1 ont été synthétisées par Rabiller et Kirschleger selon des méthodes mises au point au laboratoire (1).

Les spectres protoniques des solutions de concentration variable dans le tétrachlorure de carbone, le chloroforme ou le benzène ont été enregistrés à 60MHz (Varian A 60 A). Les expériences de double irradiation ont été réalisées en balayage de fréquence sur un appareil Varian HA 100 ou Varian XL-100-12. Dans le premier cas, le second champ de radiofréquence est fourni par un générateur basse-fréquence Hewlett-Packard modèle 200 AB. Le spectrographe XL-100 est équipé d'un synthétiseur de fréquence et d'un dispositif gyrocode.

Les spectres de résonance du carbone-13 ont été réalisés à

25,18 MHz par transformation de Fourier sur spectrographe Varian XL-100. Ils ont été enregistrés avec découplage total par bruit ou sans découplage. Les paramètres utilisés sont indiqués en légendes des figures.

Les solutions soigneusement filtrées ont été dégazées soit par pompages successifs à basse température soit en faisant barboter de l'argon dans l'échantillon à température ambiante. La concentration est en moyenne de 10% dans CDCl_3 ou C_6D_6 et la stabilisation interne est réalisée soit sur le signal du TMS soit sur le deutérium du solvant (XL-100).

2 - RESULTATS

2.1 - Paramètres de résonance magnétique protonique

Les spectres des méthyl-2 alkyldène-4 cyclopenténones font apparaître deux stéréoisomères (A et B) (fig. 1). L'identification des signaux relatifs à ces isomères est discutée dans le paragraphe I-3. Tous les systèmes étudiés sont faiblement couplés et les déplacements chimiques ont pu être fixés au milieu de massifs. L'attribution des signaux ne pose généralement pas de difficulté ; elle peut être directement déduite de la multiplicité. Toutefois dans les composés IX à XI une ambiguïté résulte de la présence de deux CH_3 sur la double liaison endocyclique. Les signaux de ces deux groupements ont été attribués en examinant les déplacements induits par le benzène (ASIS) (tableau 5 et figure 2).

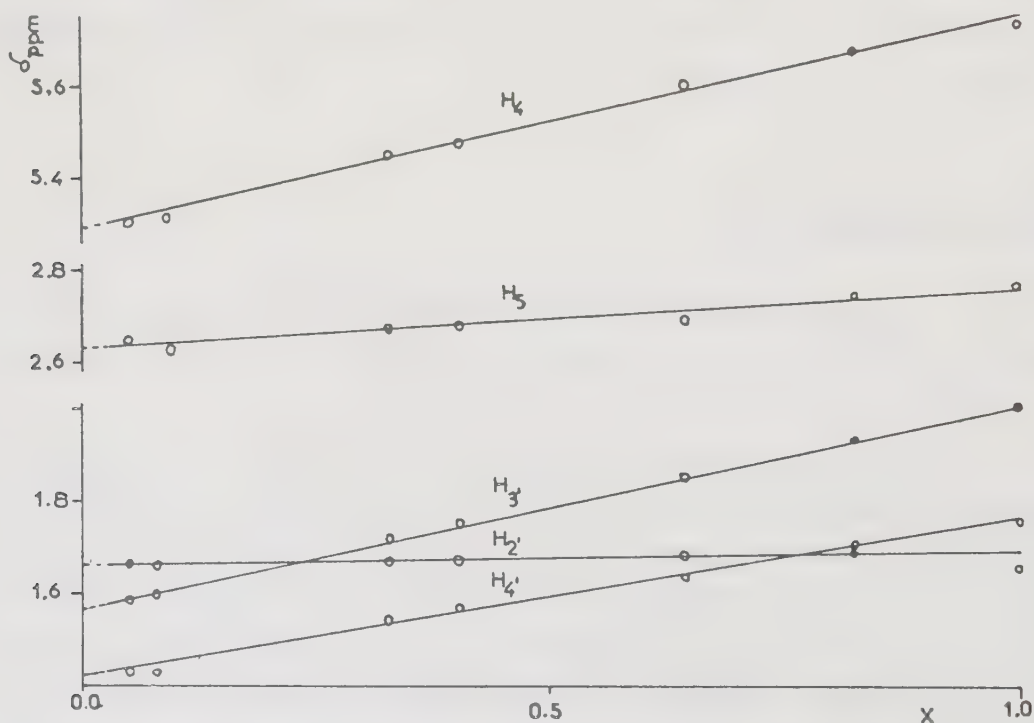


Fig. 2 - Variation des déplacements chimiques protoniques de la diméthyl-2,3 éthylidène-4 cyclopenténone (X) en fonction de la fraction molaire dans le benzène.

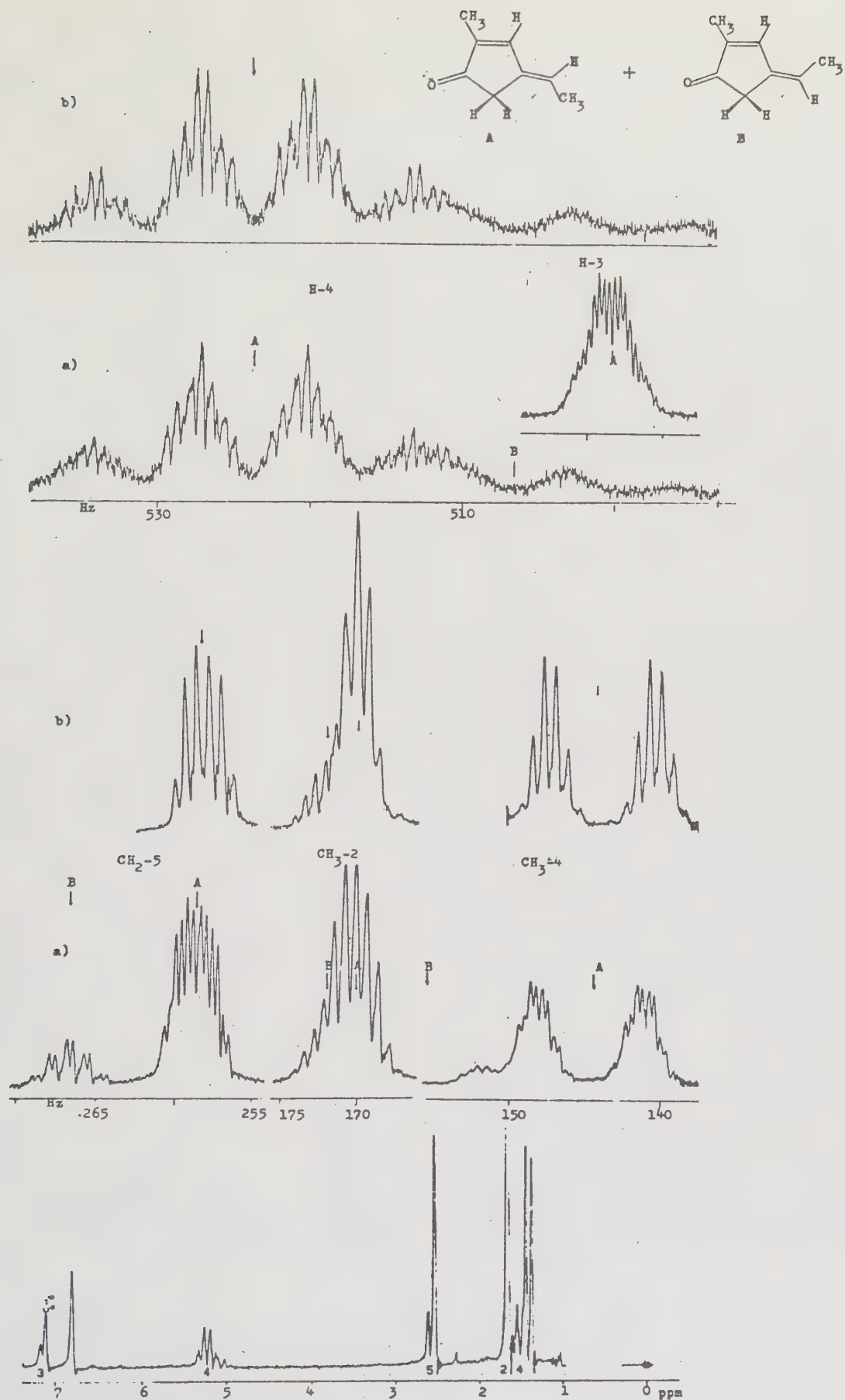


Fig. 1 - Spectres protoniques (100 MHz) de la méthyl-2 éthylidène-4 cyclopenténone (II). Isomères de configuration A et B. Spectres en expansion d'échelle sans (a) et avec irradiation de H₃ de A (b).

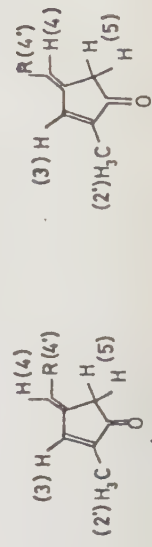
COMPOSE	R	SOLVANT	2'	3	4	4'	5	SOLVANT	Fraction molaire	2'	3	4	4'	5
I A	H	CCl ₄	1,82	7,48	5,22	5,08	2,90	C ₆ H ₆	0,01	1,64	6,79	4,85	4,69	2,61
II A	Cl ₃	CCl ₄	1,78	7,27	5,61	1,78	2,78	C ₆ D ₆	0,09	1,70	6,89	5,24	1,44	2,59
II B			1,83	7,64	5,37	1,85	2,83			1,72	7,25	5,06	1,55	2,67
III A	C ₂ H ₅	CDCl ₃	1,84	7,42	5,68	2,18	2,89	C ₆ H ₆	0,04	1,73	6,88	5,23	1,83	2,62
III B			1,88	7,78	5,56	2,25	2,86					5,13	1,97	2,68
IV A	Cl	CDCl ₃	1,87	7,50	6,36	/	3,04	C ₆ H ₆	0,06	1,59	6,57	5,72	/	2,70
IV B			1,92	7,88	6,16	/	3,04			1,62	7,37	5,45	/	2,47
V A	Br	CDCl ₃	1,85	7,41	6,27	/	3,03							

TABLEAU 1 - Déplacements chimiques des protons des alkylidène-4 cyclopentène-2 ones - 1 (en ppm)

COMPOSE	R	SOLVANT	$^4J_{34}$	$^4J_{35}$	$^4J_{32'}$	$^5J_{34'}$	$^4J_{45}$	$^6J_{42'}$	$^3J_{44'}$	$^5J_{52'}$	$^5J_{54'}$	$^7J_{2,4'}$
I A	H	CCl ₄	0,6	0,4	1,4	0,8**	1,6	0,75	0,0*	0,0	1,2**	0,6***
II A	CH ₃	C ₆ D ₆	0,6	0,4	1,4	0,35	1,6	0,75	7,0	0,0	0,8	0,7
II B			1,0	0,4	1,45	0,1	1,1	0,6	7,3	0,0	1,1	0,65
III A	C ₂ H ₅	CDCl ₃	0,6	0,4	1,4	0,3	1,6	0,6	7,6	0,0	0,6	0,6
III B			1,0	0,4	1,4	0,0	1,2	0,7	7,8	0,0	0,8	0,5
IV A	Cl	CDCl ₃	0,5	0,4	1,45	/	1,7	0,7	/	0,0	/	/
IV B			1,05	0,4	1,45	/	1,15	0,75	/	0,0	/	/
V A	Br	CDCl ₃	0,5	0,4	1,4	/	1,7	0,7	/	0,0	/	/

TABLEAU 2 - Constantes de couplage protoniques des alkylidène-4 cyclopentène-2 ones - 1 (en Hertz)

* Couplage 2_J
** Couplage 4_J
*** Couplage 6_J

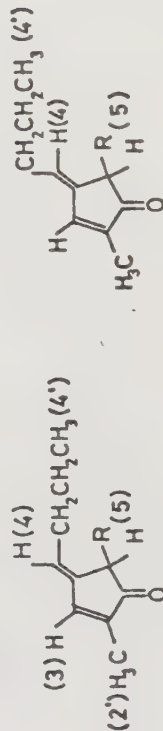


COMPOSE	R	SOLVANT	2'	3	4	4'	5	SOLVANT	Fraction molaire	2'	3	4	5
VI A	H	CCl ₄	1,80	7,33	5,60	2,18	2,80	C ₆ H ₆	0,03	1,75	6,98	5,35	2,65
VI B				7,69	5,44	2,31						5,22	
VII A	Cl	CDCl ₃	1,94	7,48	5,86	2,38	4,61	C ₆ H ₆	0,03	1,60	6,70		4,25
VII B			1,98	7,80	5,94	2,54	4,62						
VIII A	Br	CDCl ₃	1,94	7,45	5,86	2,36	4,73	C ₆ H ₆	0,06	1,65	6,75	5,37	4,42
VIII B			1,97	7,79	6,00	2,44	4,79					5,48	4,45

TABLEAU 3 - Déplacements chimiques des protons des alkylidène -4 cyclopentène -2 ones - 1 (en ppm)

COMPOSE	R	SOLVANT	$-^4J_{34}$	$ ^4J_{35} $	$-^4J_{32'}$	$ ^5J_{34'} $	$-^4J_{45}$	$-^6J_{42'}$	$+^3J_{44'}$	$ ^3J_{52'} $	$ ^5J_{54'} $	$ ^7J_{2'4'} $
VI A	H	CCl ₄	0,6	0,4	1,4	0,3	1,6	0,6	7,6	0,0	0,6	0,6
VI B			1,0	0,4	1,4	0,0	1,2	0,7	7,8	0,0	0,8	0,5
VII A	Cl	CDCl ₃	0,5	$\leq 0,1$	1,4	0,3	1,5	0,7	$\sim 7,7$	0,0	0,45	0,7
VII B			1,1	$\leq 0,1$	1,4	0,0	1,1	0,6	$\sim 7,7$	0,0	0,8	0,6
VIII A	Br	CDCl ₃	0,3	0,15	1,4	0,3	1,4	0,6	$\sim 7,7$	0,0	0,4	0,65
VIII B			1,05	$\leq 0,1$	1,4	0,0	1,0	0,65	$\sim 7,7$	0,0	0,7	0,6

TABLEAU 4 - Constantes de couplage protoniques des alkylidène -4 cyclopentène-2 ones -1 (en Hertz)



A

B

COMPOSE	R	SOLVANT	2'	3'	4	4'	5	SOLVANT	Fraction molaire	2'	3'	4	4'	5
IX	H	CDCl ₃	1,73	2,05	5,23	5,08	2,83	C ₆ H ₆	0,04	1,65	1,65	4,96	4,72	2,67
X	CH ₃	CCl ₄	1,72	2,00	5,68	1,78	2,75	C ₆ H ₆	0,04	1,66	1,58	5,26	1,43	2,60
XI	C ₂ H ₅	CCl ₄	1,72	2,03	5,70	2,18	2,77	C ₆ H ₆	0,05	1,65	1,61	5,27		2,62

TABLEAU 5 - Déplacements chimiques des protons des alkylidène-4 cyclopentène-2 ones-1 (en ppm)

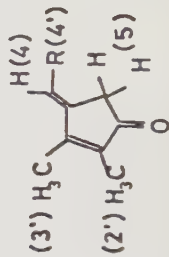
COMPOSE	R	SOLVANT	⁵ J _{3'4}	⁵ J _{3'5}	⁵ J _{3'2'}	⁵ J _{3'4'}	⁴ J ₄₅	⁶ J _{42'}	³ J _{44'}	⁵ J _{52'}	⁵ J _{54'}	⁷ J _{2'4'}
IX	H	CDCl ₃	≤ 0,1	0,8	0,8	0,1	1,6	0,6	0,0*	0,0	1,2**	0,6***
X	CH ₃	C ₆ H ₆	0,2	0,5	0,8	0,0	1,6	0,7	6,9	0,0	0,6	0,5
XI	C ₂ H ₅	CCl ₄		0,6	0,8	0,0	1,6	0,65	7,2	0,0	0,5	0,4

TABLEAU 6 - Constantes de couplage protoniques des alkylidène-4 cyclopentène-2 ones-1 (en Hertz)

* ²J

*** ⁴J

*** ⁶J



Les protons en β de $C=O$ étant plus déplacés que les protons en α (cf § II-2) le signal à champs faibles est attribué au méthyle en position 3.

Par ailleurs, la conjugaison des systèmes π favorisant les couplages protoniques à longue distance, il apparait un grand nombre de couplages de l'ordre de 1 Hz ce qui rend les spectres difficiles à analyser : la superposition de nombreuses transitions conduit à des massifs mal résolus et les grandeurs des constantes de couplage ont dû être déterminées à partir des spectres découplés (fig. 3). Les écarts mesurés ont été corrigés selon le procédé classique (17), pour tenir compte du recouvrement. Les valeurs citées résultent d'une moyenne d'au moins 5 mesures. La résolution étant de l'ordre de 0,3 Hz à 100 MHz, les constantes inférieures à 0,3 Hz ont été estimées à partir de la largeur de raie des spectres non découplé et découplé.

Dans les tableaux 1 à 6 sont groupées les valeurs des déplacements chimiques et des constantes de couplage protoniques. Les constantes J ont été déterminées dans CCl_4 , $CDCl_3$ ou C_6D_6 . Ces valeurs restent parfaitement comparables car en l'absence de perturbations conformationnelles, l'influence des solvants sur les couplages à travers plus de deux liaisons est négligeable (18). La précision des paramètres δ est estimée à $\pm 0,01$ ppm et celle des J à 0,05 Hz.

2.2 - Détermination du signe des couplages protoniques à longue distance

Les constantes de couplage entre spins nucléaires mesurées en RMN haute résolution sont transmises par l'intermédiaire d'une polarisation des électrons de liaisons. Ce sont des grandeurs algébriques qui ont un signe positif ou négatif selon que l'état de plus basse énergie correspond à des spins nucléaires respectivement antiparallèles ou parallèles. La détermination expérimentale des signes relatifs des J fait appel à des méthodes différentes selon le type des spectres. Lorsque les systèmes de spins sont fortement couplés, l'analyse théorique peut donner accès à certains signes relatifs. Par contre, l'allure des spectres faiblement couplés (ce qui est le cas des composés que nous étudions) est insensible aux signes des constantes

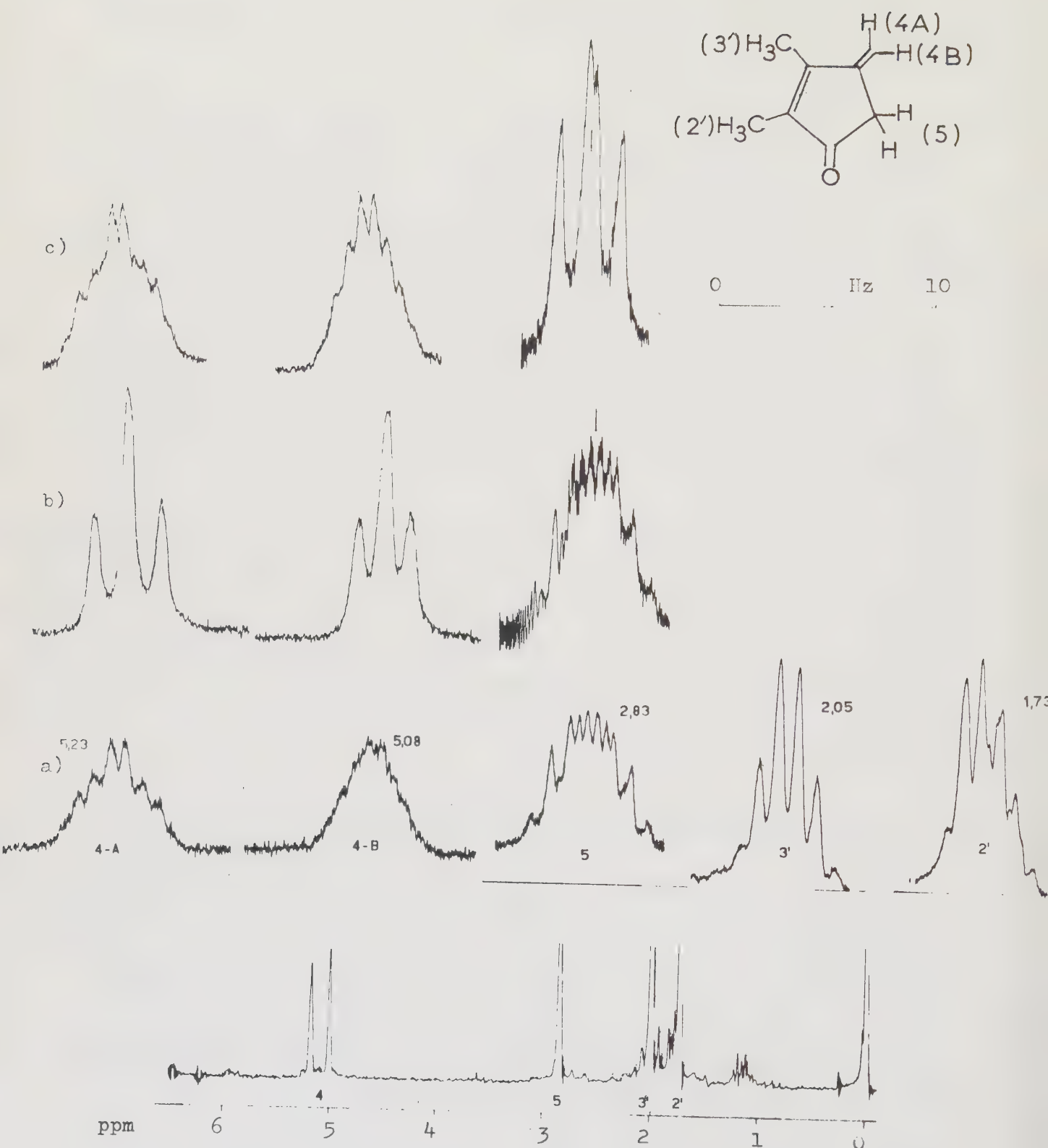
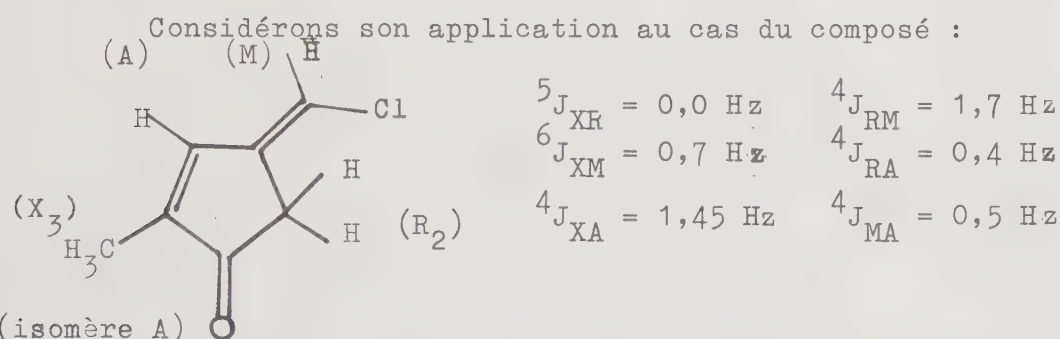


Fig. 3 - Spectres protoniques (100 MHz) de la diméthyl-2,3 méthylidène-4 cyclopenténone (I). Spectres en expansion d'échelle sans (a) et avec irradiation de CH₃-2' (b) ou CH₃-3' (c).

de couplage ; ceux-ci peuvent alors être précisés par des expériences de double irradiation. En principe, toute méthode d'irradiation multiple qui permet l'identification de l'origine des transitions peut être utilisée. Nous disposons en pratique des techniques d'irradiation sélective par champ faible ("tickling") et de découplage sélectif. La première méthode procède par irradiation sélective d'une transition au moyen d'une intensité γH_2 de l'ordre de grandeur de la largeur de raies. La transition irradiée doit être isolée et non dégénérée. Dans nos spectres, les transitions étant soit superposées ou trop rapprochées, soit dégénérées, cette méthode est difficilement applicable. En revanche, nous avons pu utiliser la technique de découplage sélectif, qui procède par irradiation partielle d'un doublet avec une intensité γH_2 de l'ordre de grandeur du couplage indiqué.



Le système étudié comportant deux groupes de noyaux équivalents (R_2 et X_3) ; il est théoriquement préférable d'irradier les doublets de X_3 , en observant la coalescence des quadruplets dans la partie A ou M, plutôt que de réaliser l'expérience à l'inverse. De plus, l'irradiation des quadruplets de A ou M est pratiquement impossible en raison du grand nombre des transitions superposées.

Ainsi, l'irradiation à une fréquence intermédiaire entre celles des composantes du doublet J_{AX} de X situé vers les champs forts (fig. 4a) provoque la coalescence partielle des quadruplets J_{AX} dans la partie A : les noyaux A et X ne sont découplés que dans les molécules pour lesquelles M a le même spin que dans les transitions irradiées. Chaque raie du quadruplet J_{AX} étant dédoublée par J_{AM} puis détriplée par le couplage du noyau A avec R_2 , on assiste en pratique à la coalescence des 4 triplets : 2, 4, 6 et 8. Par contre, l'irradiation du doublet

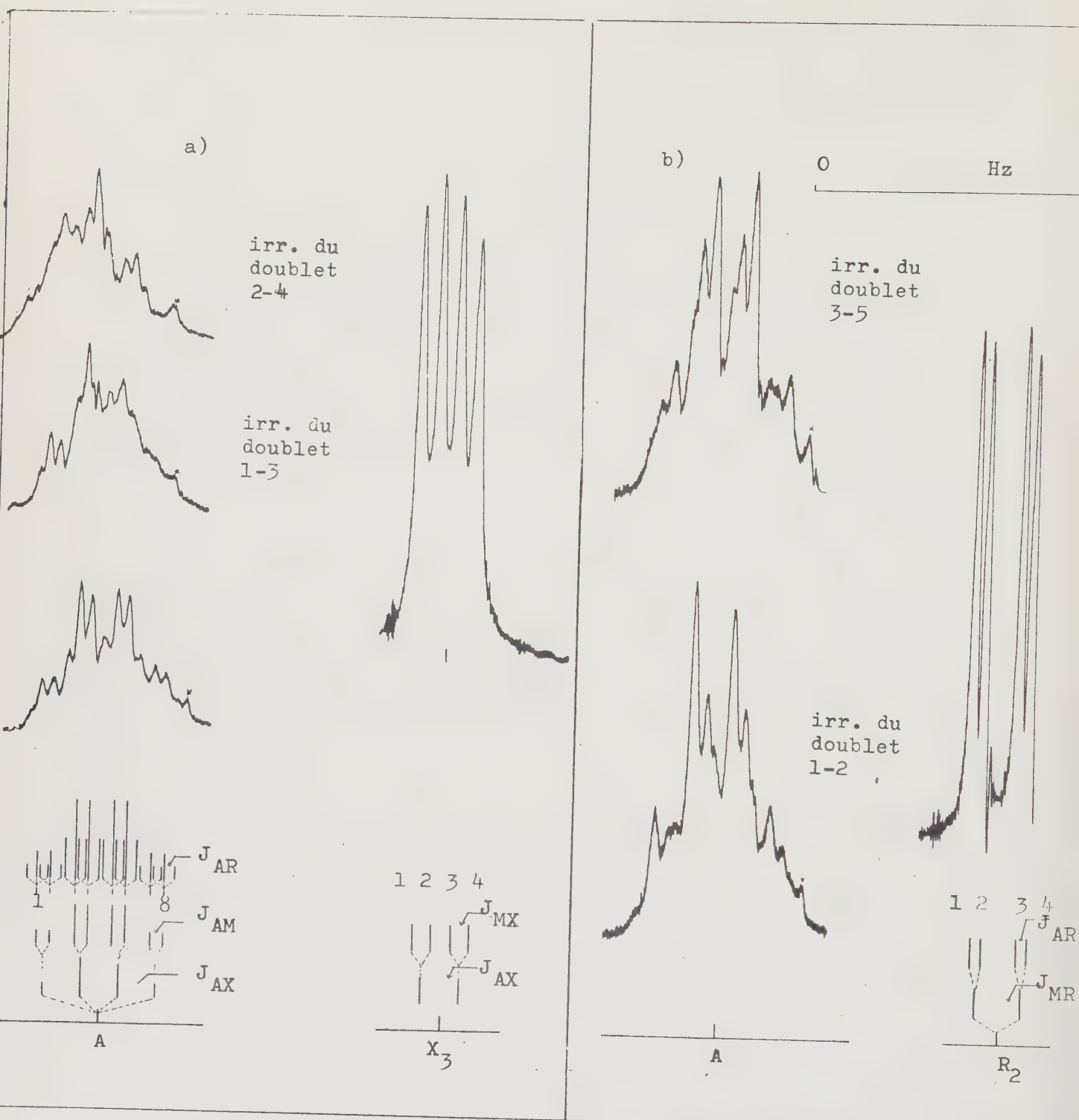
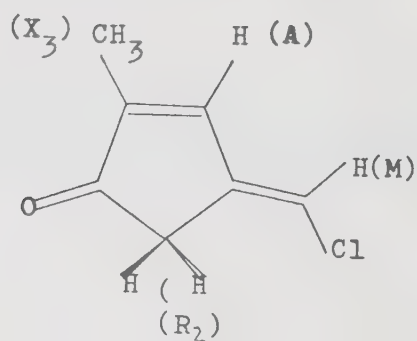


Fig. 4 - Spectres du proton A de la méthyl-2 chlorométhylidène-4 cyclopenténone (IV A). Découplage sélectif du méthyle X (a) et du méthylène R (b).



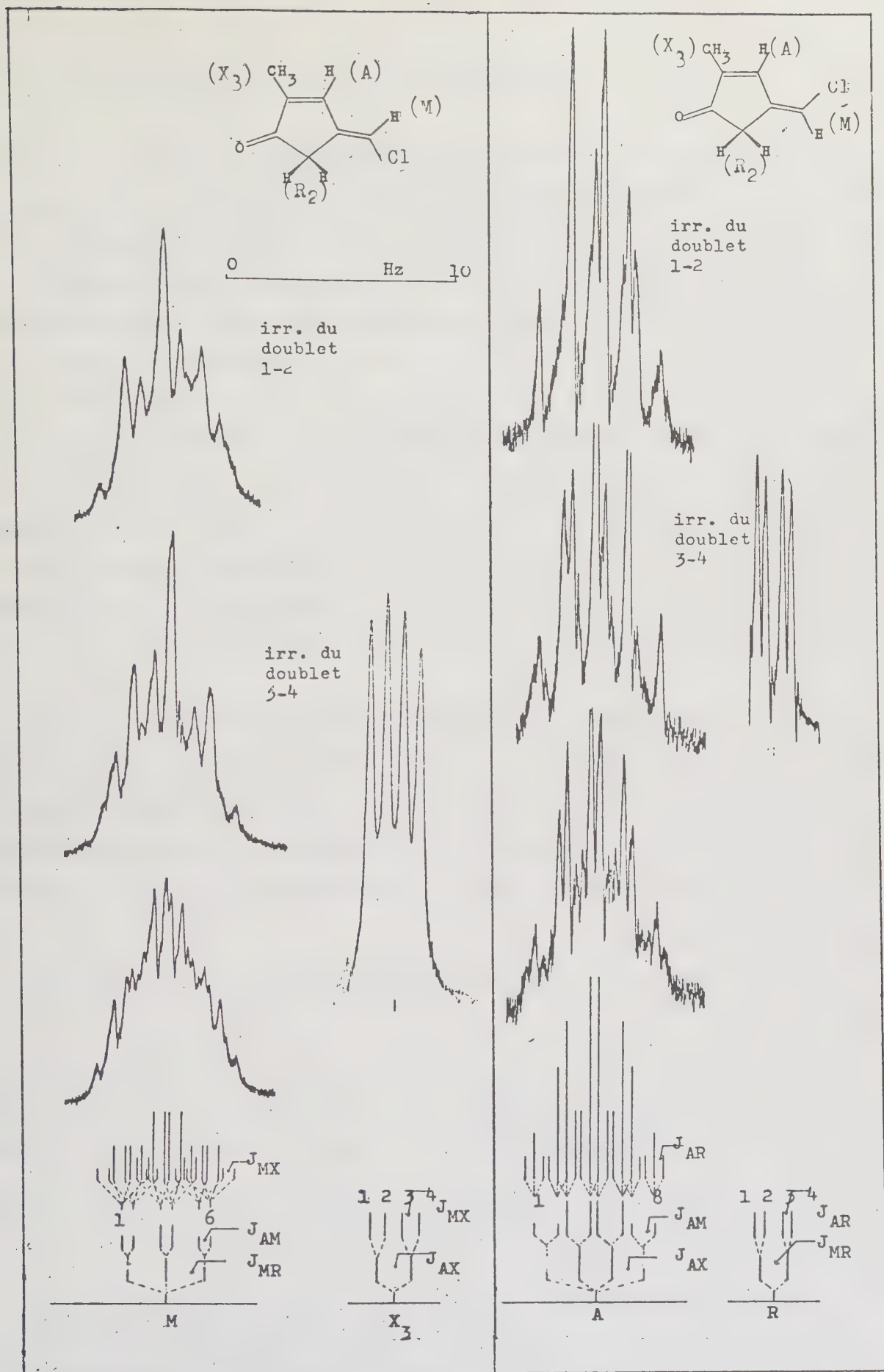


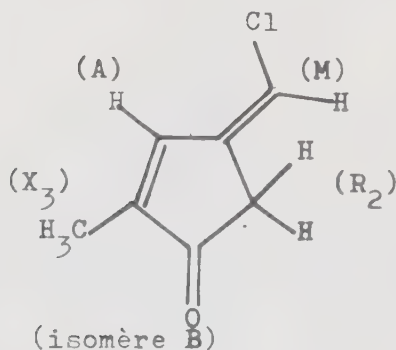
Fig.5 - Spectres du proton M de la méthyl-2 chlorométhylidène-4 cyclopenténone (IV A). Découplage sélectif du méthyle X.

Fig.6 - Spectres du proton A de la méthyl-2 chlorométhylidène-4 cyclopenténone (IV B). Découplage sélectif du méthylène R.

J_{AX} de X situé vers les champs faibles perturbe le quadruplet A à champ faible, c'est-à-dire les sous-triplets 1, 3, 5 et 7 (fig. 4 a). Ces expériences donnent accès aux signes relatifs des couplages J_{AM} et J_{MX} qui se révèlent identiques. L'irradiation du milieu du doublet J_{MX} de X situé vers les champs forts (fig. 5) provoque, dans la partie M, la coalescence des trois quadruplets 2, 4, 6 à champ fort. De même l'irradiation du doublet J_{MX} à champs faibles, perturbe les quadruplets 1, 3, 5 (fig. 5) Ces expériences montrent que J_{AM} et J_{AX} sont aussi de même signe. D'autre part, l'irradiation du doublet J_{AR} de R à champ faible, fait coalescer dans la partie A, les 4 triplets : 1, 3, 5 et 7 (fig. 4 b) alors que l'irradiation à champs forts fait coalescer les triplets 2, 4, 6 et 8 (fig. 4 b). Donc, J_{MR} et J_{MA} sont de même signe. L'irradiation du doublet J_{MR} de R, qui donnerait accès aux signes relatifs de J_{AR} et J_{AM} , n'a pas fourni de résultats concluants en raison probablement de la valeur relativement élevée de J_{MR} .

En conclusion, les expériences décrites ont montré que $J_{AM} = {}^4J_{34}$, $J_{AX} = {}^4J_{2'3}$, $J_{MX} = {}^6J_{2'4}$ et $J_{MR} = {}^4J_{45}$ sont de même signe. Le couplage 6J de type diénique étant vraisemblablement négatif (19), il en est de même de trois constantes 4J . Malheureusement, le signe du couplage $J_{AR} = {}^4J_{35}$ n'a pas pu être déterminé. Cependant, nous verrons (cf. § I-4.2) que la conjugaison et la géométrie du système suggèrent un signe négatif de J_{35} .

Des expériences analogues ont été réalisées sur le second isomère :



$${}^5J_{XR} = 0,0 \text{ Hz} \quad {}^4J_{RM} = 1,15 \text{ Hz}$$

$${}^6J_{XM} = 0,75 \text{ Hz} \quad {}^4J_{RA} = 0,4 \text{ Hz}$$

$${}^4J_{XA} = 1,45 \text{ Hz} \quad {}^4J_{MA} = 1,05 \text{ Hz}$$

L'irradiation du doublet J_{AR} de R à champs forts entraîne la perturbation des triplets 2, 4, 6 et 8 (à champs forts) du proton A (Fig. 6), ce qui implique des couplages J_{34} et J_{45} de mêmes signes.

2.3 - Paramètres de résonance du carbone-13

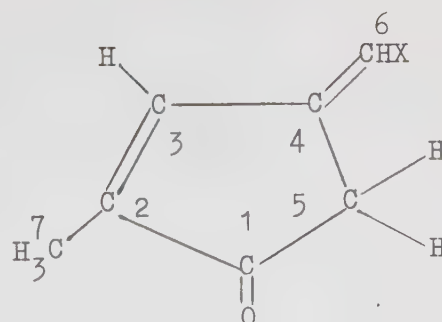
Dans le cas de la chlorométhylidène cyclopenténone, le mélange des deux isomères A et B donne les spectres représentés sur la figure 7. En l'absence de découplage la proportion des deux isomères, déduite des spectres protoniques (60 % de A et 40 % de B) semble convenablement traduite par le rapport d'intensité des différents carbones ; les temps de relaxation sont vraisemblablement voisins pour chaque couple de carbones de A et de B.

Le spectre d'un mélange des isomères des chloro et bromométhylidène cyclopenténones est représenté sur la figure 8. D'après les spectres protoniques le mélange contient 50 % de IVA et 50 % de IVB. Par confrontation de ces spectres à ceux du cas précédent nous avons pu vérifier l'affectation des paramètres de IVA et IVB.

Les résultats sont donnés dans le tableau 7.

COMPOSE	X	δ_1	δ_2 $^3J_{C_2C_7H}$	δ_3 $^1J_{C_3H}$	δ_4	δ_5 $^1J_{C_5H}$	δ_6 $^1J_{C_6H}$	δ_7 $^1J_{C_7H}$
IV A	Cl	201,9	138,7 10	149,9 166	144,0	37,9 133	111,0 196	10,5 128
IV B	Cl	202,8	135,7 10	147,6 164	151,5	38,7 133	111,5 196	10,3 128
V A	Br	202,0	141,4 10	150,5 164	144,6	39,8 132	103,4 197	10,4 128

TABLEAU 7 - Déplacements chimiques du carbone-13 (en ppm par rapport au TMS) et couplages J_{C-H} (en Hz) de halogenoalkylidènes cyclopenténones



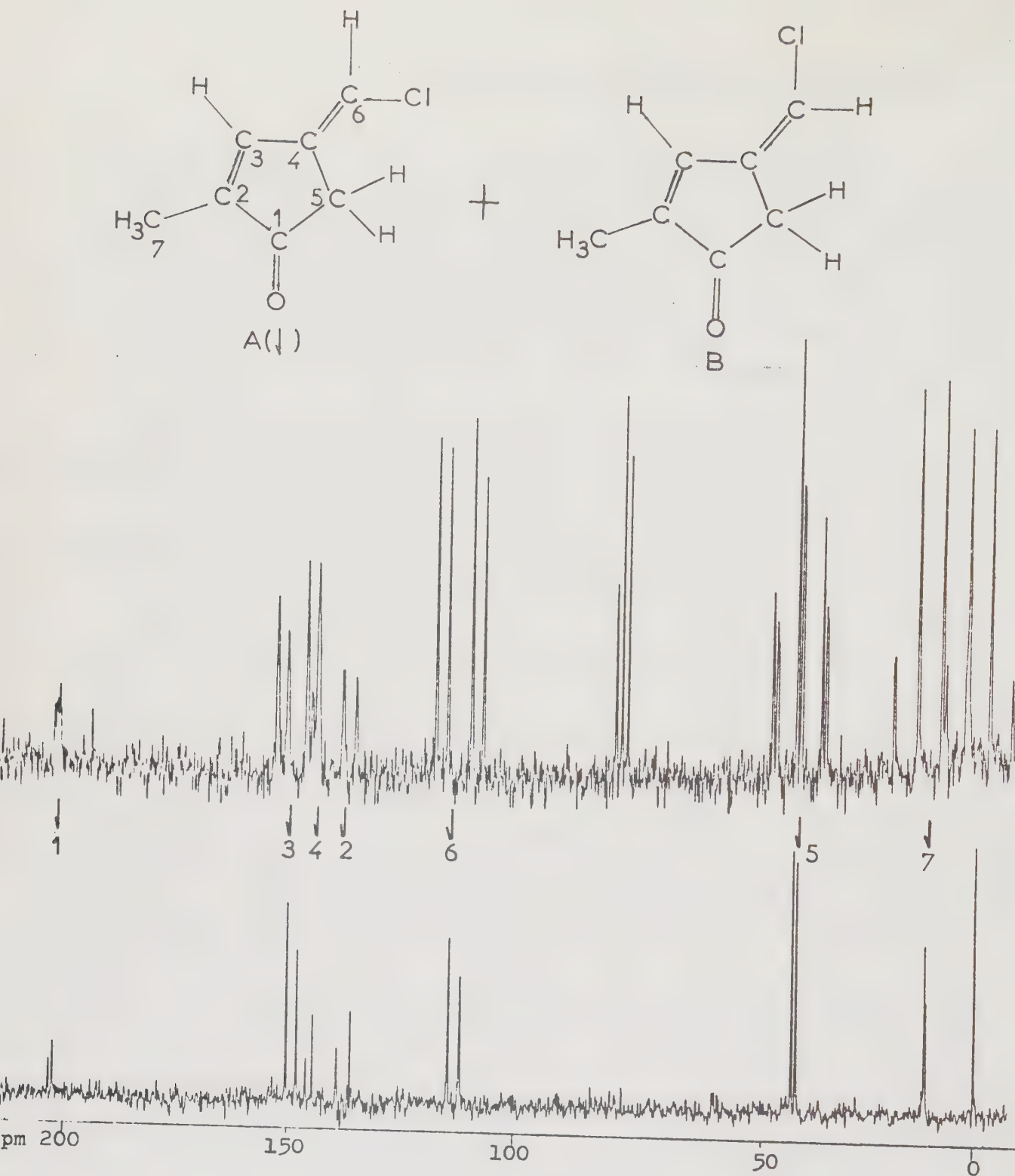


Fig. 7 - Spectres du carbone 13 (25,2 MHz) de la méthyl-2 chlorométhylidène-4 cyclopenténone : isomères de configuration A (↓) et B.

- a) Spectre découplé. Gamme 6000 Mz. Temps d'impulsion 20 μsec . Temps d'acquisition 0,3 sec. Nombre d'accumulations 2000.
- b) Spectre non découplé. Gamme 6000 Hz. Temps d'impulsion 25 μsec . Temps d'acquisition 0,3 sec. Temps d'attente 0,6 sec. Nombre d'accumulations 52 283.

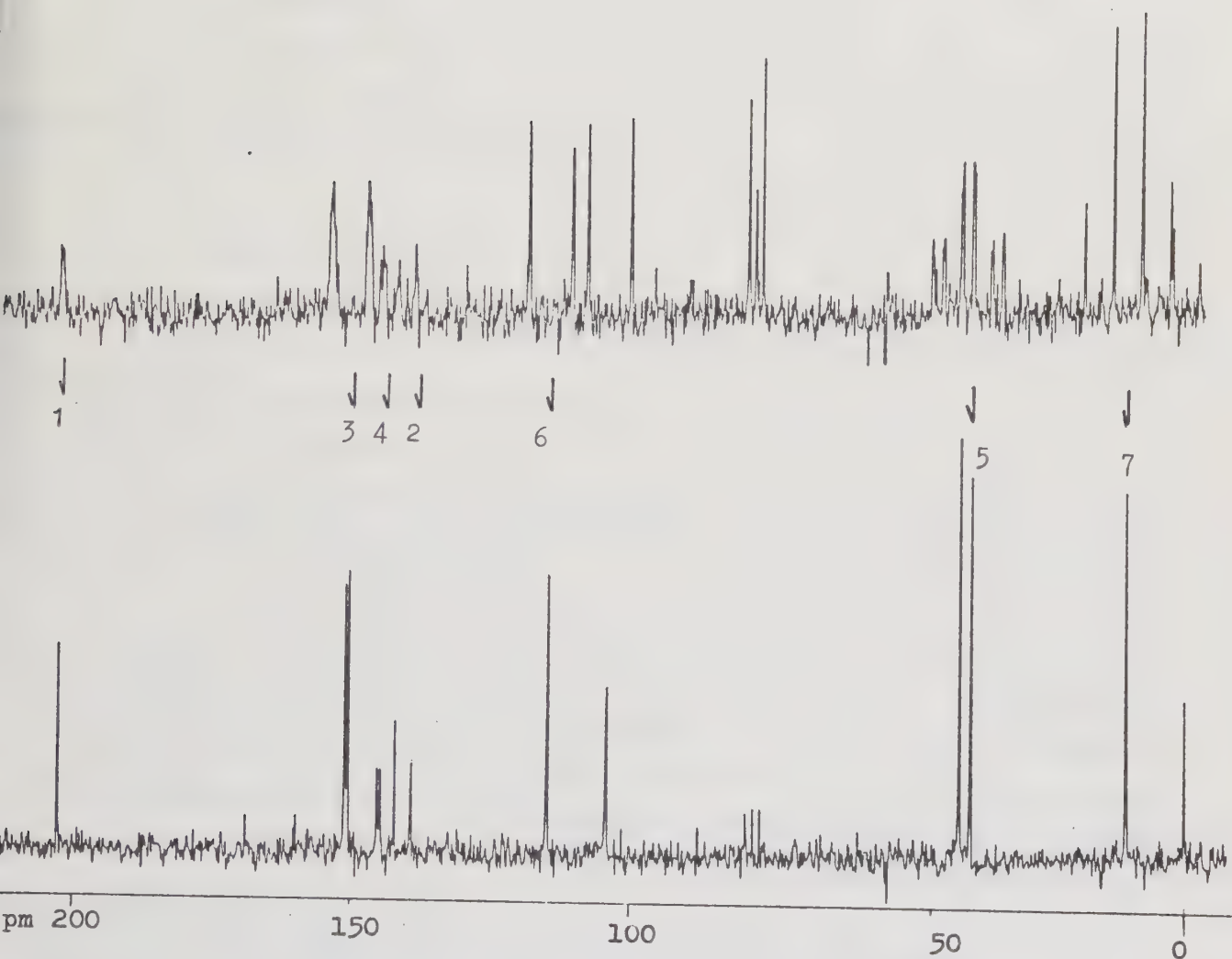
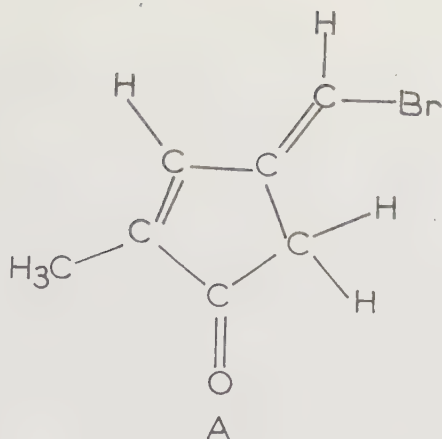
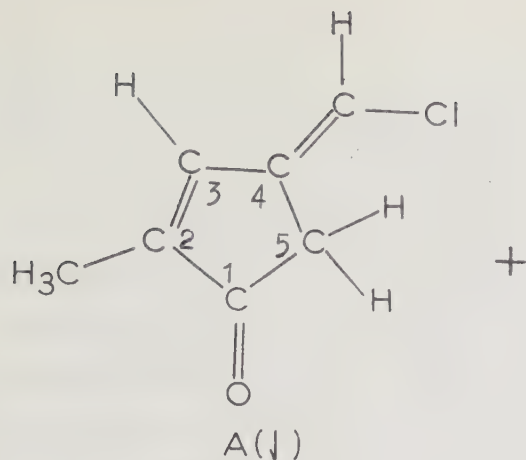


Fig. 8 - Spectres du carbone 13 (25,2 MHz) des isomères A des chloro (↓) et bromométhylidène-4 cyclopenténone.

- a) Spectre découplé. Gamme 6000 Hz. Temps d'impulsion 20 μ sec. Temps d'acquisition 0,3 sec. Nombre d'accumulations 2818.
- b) Spectre non découplé. Gamme 6000 Hz. Temps d'impulsion 20 μ sec. Temps d'acquisition 0,3 sec. Temps d'attente 0,6 sec. Nombre d'accumulations 42.000.

L'attribution des signaux aux différents carbones a été réalisée en se basant sur la multiplicité des raies. Celle-ci permet d'identifier les groupements $-\text{CH}_3$, $>\text{CH}_2$, $>\text{CH}$ et $>\text{C}$. Par ailleurs le carbonyle a un déplacement caractéristique vers les champs faibles. Des ambiguïtés subsistent au niveau des carbones $=\text{CH}$ éthyléniques 3 et 6 et des carbones $=\text{C}$ 2 et 4. Dans le premier cas les couplages $^1\text{J}_{\text{C-H}}$ sont spécifiques (tableau 7) ; en série éthylénique $\text{H}_2\text{C}=\text{CHX}$ $^1\text{J}_{\text{C-H}}$ passe de 156,2 Hz pour $\text{X} = \text{H}$ à 194,9 Hz pour $\text{X} = \text{Cl}$ et 196,6 Hz pour $\text{X} = \text{Br}$ (20). Dans notre cas le couplage $^1\text{J}_{\text{CH}}$ de l'ordre de 165 Hz peut être attribué à C_3 et le couplage de l'ordre de 195 Hz à C_6 . L'attribution est plus délicate en ce qui concerne de C_2 et C_4 . Elle est réalisée sur la base de la multiplicité due aux couplages à longue distance. On observe en effet sur la raie située vers 140 ppm un quadruplet $\text{J}_{\text{C-H}} \simeq 10$ Hz attribuable au couplage des protons méthyliques avec le carbone-2.

3 - IDENTIFICATION DES ISOMERES DE CONFIGURATION

La synthèse des alkyliène cyclopenténones conduit généralement à des mélanges de stéréoisomères ce qui pose le problème de l'attribution des raies spectrales aux deux configurations. Cette attribution est aisée lorsque les populations sont très différentes (fig. 1). Cependant, si les isomères de configuration ont des pourcentages très voisins, ce qui est le cas de la méthyl-2 chloro-5 butyliène-4 cyclopenténone, l'attribution nécessite des expériences de découplage. L'irradiation de plusieurs motifs a permis l'identification des signaux correspondant aux deux isomères. Des expériences analogues ont été réalisées sur la méthyl-2 bromométhyliène-4 cyclopenténone et sur son analogue chloré (ces composés n'ayant pu être séparés).

L'identification des stéréoisomères a ensuite été effectuée en faisant appel à des expériences d'effet Overhauser et à l'étude des paramètres δ et J .

3.1 - Effet Overhauser nucléaire

Les méthyl-2 alkyliène cyclopenténones (composés II à VIII) présentent deux isomères de configuration. Par contre on n'observe qu'un seul isomère dans le cas des composés diméthylés en 2 et 3 (IX,X,XI).

L'effet Overhauser nucléaire qui a été utilisé pour résoudre de nombreux problèmes structuraux (21) paraissait bien approprié à l'identification des configurations A et B. Cet effet repose sur les variations de population des niveaux, produites à travers l'espace par l'intermédiaire de la relaxation dipolaire nucléaire intramoléculaire. Des transferts d'intensité s'effectuent du groupe de noyaux irradié, par double résonance, vers les autres noyaux de la molécule et sont d'autant plus importants que la proximité est plus grande ($\frac{1}{r_1} \approx \frac{1}{r_6}$). Nous avons tenté d'appliquer cette méthode aux deux isomères de la méthyl-2 éthylidène-4 cyclopenténone (II) mais l'existence d'un grand couplage $J_{CH_3-CH} = 7$ Hz et les difficultés techniques conduisent à des résultats non significatifs. Par contre la diméthyl-2,3 méthylidène-4 cyclopenténone (IX) se prête bien à l'attribution des signaux des protons exocycliques par effet Overhauser. Lorsque l'on irradie le méthyle en position 3, l'intensité du proton éthylénique situé vers les champs faibles augmente de 11 %, alors que l'intensité de l'autre signal éthylénique ne varie pas (fig. 9). Le proton qui résonne à 5,23 ppm est donc situé du même côté de la double liaison exo que CH_3 . Cette attribution permet par comparaison des paramètres spectraux de remonter à l'identification des isomères de configuration.

3.2 - Exploitation des déplacements chimiques et des constantes de couplage protonique.

Les expériences d'effet Overhauser sur la diméthyl -2,3 méthylidène -4 cyclopentène -2 one -1 (IX) nous ont permis l'affectation des résonances à champs faibles au proton H-4 en cis de CH_3-3' . Ce noyau est couplé aux protons en position 5 et nous en déduisons que $^4J_{45}$ du type allylique transoïde est égal à 1,6 Hz et $^4J_{45}$ cisoïde à 1,2 Hz : dans nos composés caractérisés par un angle dièdre de 30° $|J \text{ transoïde}| > |J \text{ cisoïde}|$. Ce comportement a déjà été suggéré dans la littérature (22) (cf §I-4.2). Sur cette base, nous pouvons raisonnablement avancer l'hypothèse : tous les isomères ayant $J_{45} \approx 1,6$ Hz sont de type A alors que $J_{45} \approx 1,2$ Hz caractérise les isomères B.

Cette hypothèse est corroborée par la considération de l'influence des substituants (alkyle ou Cl) en position exocyclique sur le déplacement chimique du proton éthylenique (H-3) (cf. §I-4.1).

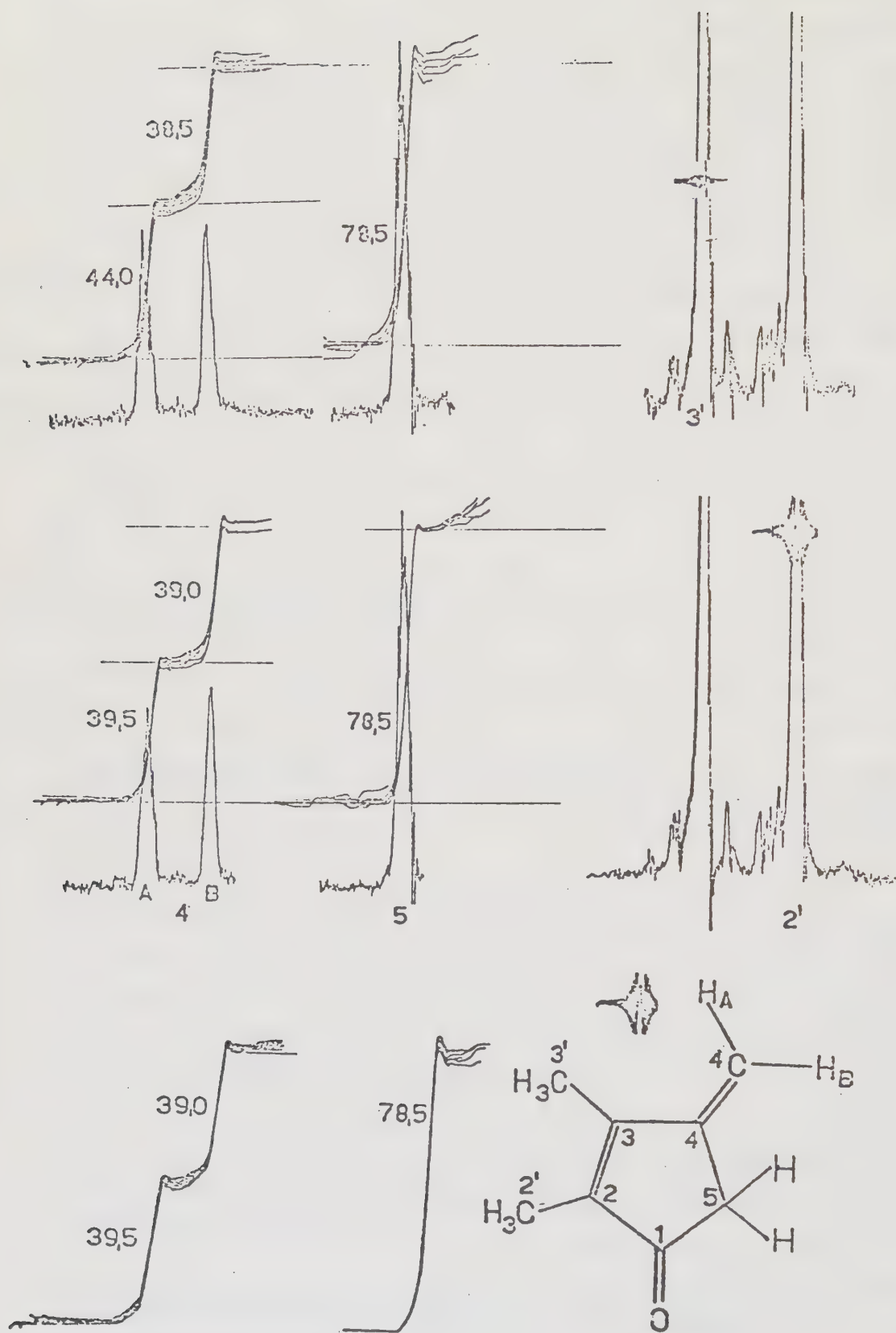


Fig. 9 - Effet Overhauser nucléaire (NOE). L'irradiation du CH_3 à champs forts ne provoque pas de variation d'intensité des transitions 4 A, 4 B et 5. L'irradiation du CH_3 à champs faibles accroît l'intensité du proton éthylénique à champs faibles : l'effet NOE concernant le couple 3' - 4 A. Ces expériences permettent d'attribuer les raies des méthyles 2' et 3' et celles des protons éthyléniques 4 A et 4 B.

4 - DISCUSSION

4.1 - Analyse des déplacements chimiques

4.1.1 - Résonance protonique :

Les résultats de la littérature relatifs aux diènes acycliques, ainsi que les données concernant les alkyldène cyclopenténones de ce travail suggèrent que, à géométrie analogue, un alkyle cis en bout de chaîne diminue l'écran du proton éthylénique H_3 , tandis qu'un alkyle en trans l'augmente : l'écart $\Delta\delta = \delta_{\text{cis}} - \delta_{\text{trans}}$ est donc positif et il est de l'ordre de 0,4 ppm (tableau 8). L'interprétation des dé-

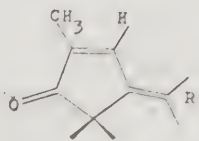
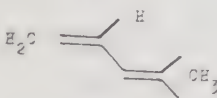
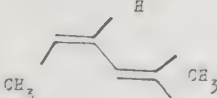
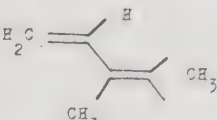
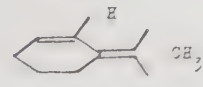
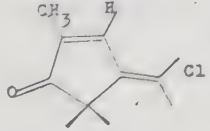
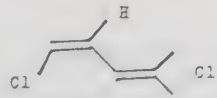
COMPOSE	δ_{cis} ppm	δ_{trans} ppm	$\Delta\delta$ ppm	Réf.
				(ce travail)
H				
CH ₃	7,64	7,27	0,37	
C ₂ H ₅	7,68	7,33	0,35	
C ₃ H ₇	7,70	7,34	0,36	
C ₅ H ₁₁	7,69	7,36	0,33	
	6,60	6,23	0,37	(19)
	6,26	5,91	0,35	(19)
	6,7	6,3	0,4	(23)
	6,3	6,0	0,3	(23)
	7,78	7,39	0,39	(ce travail)
	6,69	6,25	0,44	(24)

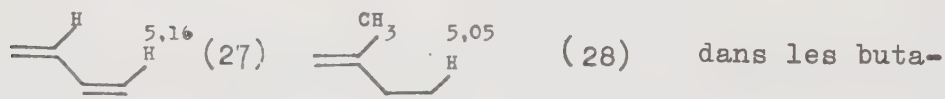
TABLEAU 8 - Déplacement chimique du proton éthylénique H-3 dans les diènes acycliques et cycliques.

placements chimiques est souvent basée sur une décomposition semi empirique de la constante d'écran du type (25) :

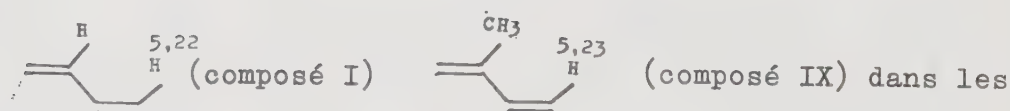
$$\sigma = \sigma_{\text{dia}} + \sigma_{\text{para}} + \sigma_{\text{anis}} + \sigma_{\text{elec}} + \sigma_{\text{deloc}} + \sigma_{\text{vdw}} + \sigma_{\text{solv}}$$

intraatomique
interatomique
inter-
moléculaire

le terme paramagnétique σ_{para} est négligeable pour le proton et les conditions expérimentales permettent de négliger un effet différentiel du solvant σ_{solv} . D'autre part le terme diamagnétique σ_{dia} semble presque indépendant de la configuration : le calcul montre en effet que dans les méthoxybutadiènes les écarts $\sigma_{\text{dia cis}} - \sigma_{\text{dia trans}}$ sont faibles (26). Les différences observées résultent par conséquent des effets interatomiques, notamment d'une influence des anisotropies magnétiques σ_{anis} et peut être des effets de Van der Waals σ_{vdw} . On attend effectivement, dans les molécules planes étudiées, un effet d'anisotropie magnétique maximum pour la disposition cis du méthyle. Une contribution d'origine stérique peut aussi être invoquée (23). Si l'influence d'un méthyle en bout de chaîne sur δ_{H} est relativement importante, il n'en est pas de même de l'effet d'un CH_3 en 3 sur les protons éthyléniques terminaux. Ainsi on mesure



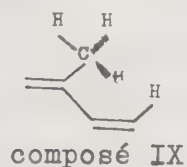
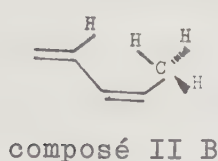
diènes et



alkylidènes cyclopentenones.

Une interprétation en termes de populations conformationnelles peut être avancée. Si on admet une prédominance de conformations dans lesquelles une liaison C-H du CH_3

éclipse la double liaison, on peut conclure à une orientation privilégiée de ce groupement différente dans les structures de type II B et IX :



Il en résulterait des effets d'anisotropie magnétique et des effets stériques du méthyle très différents dans les deux géométries et donc susceptibles de justifier, partiellement tout au moins, les comportements observés.

Lorsque la liaison exocyclique est substituée par un halogène on observe un écart important entre les déplacements chimiques δ_{H_3} des formes cis et trans. Des effets comparables se manifestent en série butadiénique (tableau 8). Nous avons tenté d'expliquer les écarts $\Delta\delta_3$ en évaluant les effets d'anisotropie et de champ électrique de la liaison C-Cl. Ces contributions peuvent être estimées au moyen des formules suivantes (29) :

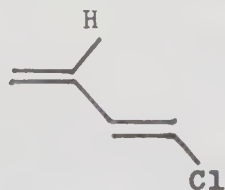
$$\sigma_{elec} = 6 \mu \frac{F}{R^3} \quad \text{où} \quad F = 2 \cos \phi_1 \cos \phi_2 + \sin \phi_1 \sin \phi_2$$

$$\sigma_{anis} = \Delta\chi \quad G \quad \text{où} \quad G = \frac{1 - 3 \cos^2 \phi_1}{3 N_O R^3}$$

Le centre du dipole est situé à 1,77 Å de l'atome de carbone.

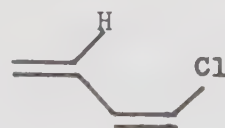
$\vec{R}$ est le rayon vecteur. $\phi_1 = \vec{R}, \vec{C} \quad \phi_2 = \vec{R}, \vec{CH}$.

$$\Delta\chi = -6 \cdot 10^{-6} \text{ ues cgs.} \quad 6 \mu = -4,5 \cdot 10^{-30} \text{ ues cgs.}$$



R	ϕ_1	ϕ_2	F	G
4,6 Å	10°	30°	0,95	-0,011

isomère A



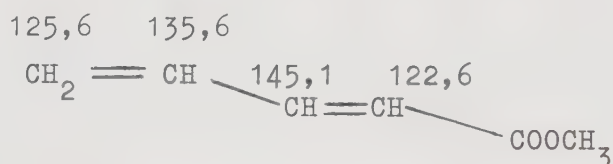
R	ϕ_1	ϕ_2	F	G
3,1 Å	290°	270°	0,90	+0,012

isomère B

On calcule $(\delta_3^B - \delta_3^A) = 0,23 \cdot 10^{-6}$ et on observe $(\delta_3^B - \delta_3^A) = 0,38$. L'accord est assez satisfaisant, mais il faut noter que cette estimation néglige l'influence des autres liaisons (C-H) et repose sur des valeurs de paramètres empiriques. Lorsque la liaison C-Cl appartient à un cycle et lorsque l'atome de carbone est sp^3 , les valeurs précédentes adoptées pour $\Delta\chi$ et $\delta\mu$ ne conviennent plus.

4.1.2 - Résonance du carbone 13

Les déplacements chimiques du carbone 13 (tableau 7) traduisent bien la diminution de densité électronique en position 3 associée à la conjugaison avec le carbonyle ($C = \overset{\curvearrowright}{C} - C = \overset{\curvearrowright}{O}$); il en résulte la relation $\delta C_3 > \delta C_2$. Cet effet paramagnétique provient à la fois d'une diminution de la contribution σ_{dia} et d'une augmentation de la contribution σ_{para} , particulièrement importante en résonance de ^{13}C . Une étude de la méthyl-2 cyclopenténone (30) fait apparaître un classement analogue des déplacements chimiques des carbones cycliques ($\delta C_1 = 207,7$ ppm, $\delta C_2 = 140,9$ ppm, $\delta C_3 = 157,4$ ppm); la présence d'une liaison exocyclique entraîne des déplacements vers les champs forts de δC_1 (6 ppm), δC_2 (4 ppm) et δC_3 (8 ppm). D'autre part les paramètres déterminés dans le composé linéaire (31) restent qualitativement comparables aux valeurs mesurées dans les cycles.



La perturbation des δC_2 et $\delta C=O$ sous l'influence de la géométrie de la double liaison exocyclique est probablement associée à une modification de la répartition électronique sous l'influence d'un changement de la configuration. Des facteurs d'origine stériques sont aussi susceptibles d'intervenir (32).

On remarque enfin que les déplacements du carbone 13 se révèlent plus sensibles à la nature de l'halogène que ne le sont les déplacements protoniques.

4.2 - Transmission des couplages

Si les théories actuelles rendent correctement compte du signe et de l'ordre de grandeur des constantes de couplage 2J et 3J relativement élevées, l'interprétation des couplages à longue distance de valeur faible comporte encore des lacunes malgré un certain nombre de travaux expérimentaux et théoriques de plus en plus approfondis dans ce domaine (33 à 44). Diverses formulations théoriques ont été proposées afin de calculer les constantes de couplage (33, 39, 40). Bien qu'une telle démarche ne soit pas justifiable en toute rigueur, il est habituel d'invoquer deux types de contributions aux couplages à longue distance des systèmes insaturés : l'une est associée aux interactions des électrons σ et l'autre aux interactions $\sigma - \pi$. Karplus (41) et Mac Connell (42) ont montré que la contribution π est proportionnelle aux constantes de couplage hyperfines (rpe) des fragments radicalaires correspondants (a_H et $a_{H'}$) et dépend de l'énergie d'excitation π de l'état triplet :

$$J_{HH'}^{\pi} = 2,1 \cdot 10^{-15} \sum_T \frac{a_H(T) a_{H'}(T)}{E_{\pi}(T)}$$

Ce formalisme recouvre en fait divers mécanismes invoqués dans la littérature, notamment : α) l'hyperconjugaison qui implique une redistribution des charges dans des systèmes présentant une possibilité de recouvrement des orbitales σ et π ; β) la "polarisation de spins" dans des molécules telles qu'un ou les deux protons couplés se trouvent dans le plan nodal de la double liaison (33). Le calcul de la contribution π permet de prévoir que le remplacement de H par CH_3 sur un carbone sp_2 change le signe du couplage et a peu d'effet sur sa grandeur (a_H pour $H - \dot{C}(sp^2) = -65 \cdot 10^6$ et pour $CH_3 - \dot{C}(sp^2) = +7,5 \cdot 10^6$). Cette propriété est souvent utilisée en tant que critère expérimental dans le but de préciser le type de contribution, σ ou π , dominant. Les théories plus récentes ne séparent pas explicitement les mécanismes σ et π ; cependant on

considère souvent que les approximations utilisées dans la méthode de Pople et Santry -CNDO par exemple (43) reviennent à négliger les contributions de type π . La théorie des perturbations finies appliquée dans le cadre de la méthode INDO (44) est actuellement la meilleure méthode de calcul des constantes J; elle tient compte en principe des interactions $\sigma - \pi$. Toutefois sa mise en oeuvre reste relativement complexe et elle ne semble pas atteindre une précision suffisante pour autoriser une prévision des couplages à longue distance relativement faibles (38). Une séparation plus qualitative des effets σ et π est donc encore susceptible d'éclairer le problème de la transmission des couplages.

Ayant obtenu de nombreux paramètres J dans les alkylidènes cyclopenténones qui présentent un squelette plan et conjugué (tableaux 2, 4 et 6)* nous pouvons examiner leur comportement en fonction de la géométrie et de la structure électronique. La technique de remplacement de H par CH_3 sur une double liaison renseigne sur le mécanisme dominant et la comparaison aux systèmes diéniques linéaires fait ressortir les dépendances géométriques.

4.2.1 - Couplages allyliques et homoallyliques :

Les constantes de couplage allyliques $J \text{ H-C} = \text{C-C-H}$ dépendent des angles et la manière la plus simple de visualiser cette dépendance sans faire appel aux calculs, est de considérer la variation du recouvrement $\sigma - \pi$ avec la géométrie. Le recouvrement est maximum lorsque l'angle ϕ entre l'axe du système π et la liaison C-H (sp_3) est nul ou égal à 180° et minimum pour $\phi = 90^\circ$. Plus précisément cette contribution π varie avec l'angle ϕ , de la même façon que la constante hyperfine, c'est-à-dire suivant une loi en $\cos^2 \phi$; par ailleurs, son signe doit être négatif. En première approximation on déduit donc (33) une relation de la forme $J_{\text{HH}}^\pi = -3,41 \cos^2 \phi$. Les courbes représentant les dépendances angulaires de J_{all} , établies sur des bases semi-expérimentales (34), ou calculées par les méthodes de mésomérie (45) et INDO (35) pour la molécule de propène sont rassemblées sur la figure 10.

La numérotation des protons figure dans les tableaux. La notation utilisée est celle de Bothner-By (24). L'indice situé en haut à gauche correspond au nombre de liaisons intermédiaires. Les indices c et t se rapportent à la nature cis ou trans du couplage. Le signe (') caractérise un couplage $\text{CH}_3 \sim \text{H}$ et le signe (") un couplage $\text{CH}_3 \sim \text{CH}_3$

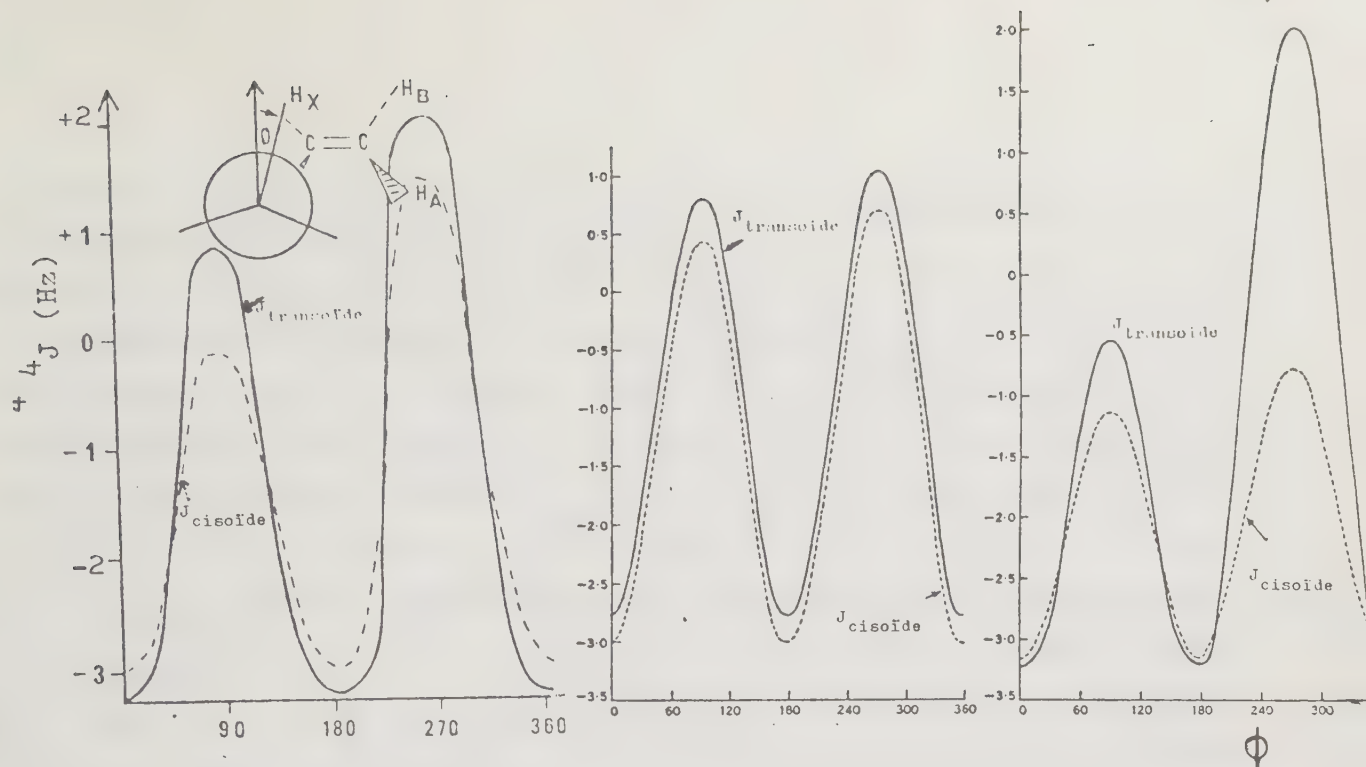


Fig. 10 - Variation du couplage allylique en fonction de l'angle dièdre ϕ

- a) Résultats expérimentaux (34).
- b) Résultats du calcul par la méthode de mésomérie (45).
- c) Résultats du calcul par la méthode INDO (35).

Les couplages $^4J_{45}$ et $^4J_{4'5}$ que nous mesurons impliquent les protons éthyléniques et méthyléniques et sont de type purement allyliques. La valeur de l'angle ϕ étant d'environ 30° , on peut attendre un couplage $J_{\text{transoïde}}$ plus grand (en valeur absolue) que $J_{\text{cisoïde}}$: ce comportement est effectivement vérifié dans la série étudiée. Un certain nombre de couplages de ce type mesurés dans des composés cycliques présentant une double liaison exocyclique (22) répondant à la règle

$$|J_{\text{transoïde}}| > |J_{\text{cisoïde}}|$$

Dans les composés non substitués en exo (I et IX), 4J_t et 4J_c étant mesurés dans la même molécule sont dépouillés d'effets résultant éventuellement de la substitution en 4 ou 5. Par comparaison, nous constatons que les substituants ne provoquent pas de changements importants. Les variations restent inférieures à $|0,3|$ Hz pour R_4 ou $R_5 = \text{Cl}, \text{Br}$ ($\text{IV}_A, \text{V}_A, \text{VII}_A, \text{VIII}_A$).

Le remplacement de H terminal par CH_3 conduit à un couplage homoallylique $^5J'$ dont la valeur absolue n'est inférieure que d'environ 0,5 Hz aux couplages 4J correspondants. Il est donc probable que la contribution 4J_6 est peu importante.

Les couplages de type ${}^4J_{34} = J \text{ H-C-C=C-H}$ correspondent à un angle ϕ de 90° . Dans les systèmes présentant des protons couplés coplanaires une importante contribution est invoquée lorsque le couplage suit un parcours en zig zag $\text{H} \searrow \text{C} \swarrow \text{C} \searrow \text{C} \swarrow \text{H}$: ce mécanisme σ ferait intervenir le recouvrement entre les petits lobes arrières des deux liaisons carbone-hydrogène et la contribution serait positive (33). Sur cette base on justifie le comportement $|{}^4J_{\text{cis}}| > |{}^4J_{\text{trans}}|$ souvent observé dans les systèmes acycliques. Il faut remarquer que les calculs par mésomérie et perturbations finies INDO aboutissent à des conclusions contradictoires (45, 35) dans ce domaine. Les couplages ${}^4J_{34}$ que nous observons peuvent être comparés aux valeurs mesurées ou calculées dans les composés conjugués, notamment dans le butadiène-1,3 trans et ses dérivés. Le calcul FP-INDO, qui a généralement tendance à surestimer les grandeurs, prévoit $|{}^4J_{\text{cis}}| > |{}^4J_{\text{trans}}|$ ce qui est en désaccord avec la quasi égalité observée pour ces couplages. Dans la méthyl-2 méthylidène-4 cyclopenténone (I) ${}^4J_t = -0,8$ et ${}^4J_c = -0,6$ Hz et dans la pentadiène-1,3 trans ${}^4J_t = -0,81$ et ${}^4J_c = -0,70$ Hz, il faut remarquer que dans ce type de structure la géométrie n'est favorable à une contribution σ importante ni pour 4J_c ni pour 4J_t .

L'introduction d'un méthyle en bout de chaîne n'a pas d'effet sur le couplage 4J_c , ce qui signifie que son influence sur le système π ou sur la géométrie moléculaire est négligeable. Un phénomène analogue a été signalé pour le pentadiène trans : ${}^4J_c = -0,85$ Hz dans le butadiène et ${}^4J_c = -0,78$ Hz dans le pentadiène. Par contre, le méthyle en cis diminue algébriquement 4J_t de 0,2 Hz et augmente ${}^3J_{44'}$ de 0,3 Hz. Ces effets sont comparables à ceux de la substitution homologue sur le squelette butadiénique puisqu'en passant de butadiène au pentadiène cis 4J_t varie de - 0,86 à - 1,14 Hz. Ces comportements sont interprétables, en partie tout au moins, par une distorsion géométrique dans le plan sous l'influence des contraintes stériques d'une substitution cis. Dans cet ordre d'idées on observe que la substitution éthylénique par des groupements encombrants donne lieu aux variations suivantes :

	R_1	R_2	${}^4J'_t$	${}^4J'_c$	${}^3J'$	Réf.
$\text{CH}_3 \searrow \text{C} = \text{C} \swarrow \text{R}_1$	H	H	-1,33	-1,75	6,40	46
$\text{H} \swarrow \text{C} = \text{C} \searrow \text{R}_2$	H	CH_3		-1,72	6,54	47
	CH_3	H	-1,85		6,78	47
	H	t Bu		1,66	6,42	48
	t Bu	H	-1,82		7,41	48

Alors que $|^4J'_c| > |^4J'_t|$ dans le propène, les facteurs stériques associés à la substitution cis entraînent $|^4J'_t| > |^4J'_c|$.

L'examen des couplages homoallyliques $^5J'_{34}$ est susceptible de renseigner sur les mécanismes du couplage. On mesure $^4J_c = -0,6$ Hz et $^5J'_c = 0,1$ Hz, $^4J_t = -0,8$ Hz et $^5J'_t = 0,35$; la contribution σ à 4J peut donc être estimée à environ $-0,5$ Hz. Ces résultats sont comparables aux valeurs expérimentales et théoriques obtenues en série butadiénique linéaire (tableau 9).

COMPOSE				Exp (a)	FP - INDO (b)			FP (c)		
R ₁	R ₂	R ₅	R ₆		J _σ	J _π	J _{total}	J _{CNDO}	J _{INDO}	
H	H	H	H	⁴ J _t (J ₁₄)	-0,86	-0,74	-0,52	-1,26	-0,07	-1,26
				⁴ J _c (J ₂₄)	-0,83	-0,89	-0,57	-1,46	-0,42	-1,46
CH ₃	H	H	H	⁵ J' _t (J _{1',4})	0,45				0,01	0,75
H	CH ₃	H	H	⁵ J' _c (J _{2',4})	0,21				-0,23	0,41
				⁶ J' _{tc} (J _{1',5})	-0,76			-1,04	0,02	-1,05
CH ₃	H	H	H	⁶ J' _{tt} (J _{1',6})	-0,74			-0,99	0,06	-1,04
CH ₃	H	H	CH ₃	⁷ J'' _{tt} (J _{1',6})	0,40					
CH ₃	H	CH ₃	H	⁷ J'' _{tc} (J _{1',5})	0,64					

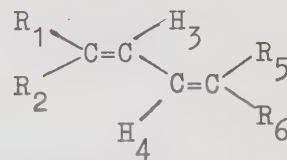
TABLEAU 9 - Constantes de couplage protonique des composés

Le symbole ' correspond à R = CH₃

(a) Réf. (24) et (27)

(b) Réf. (37). J _{σ} est obtenu en négligeant les intégrales d'échange $\sigma - \pi$ à un centre et J _{π} est la différence entre la valeur calculée (compte-tenu des intégrales d'échange) et J _{σ} .

(c) Réf. (38). Couplage calculé par la méthode de perturbation finie soit dans le cadre CNDO (J_{CNDO} représente en première approximation la contribution σ) soit dans le cadre INDO.



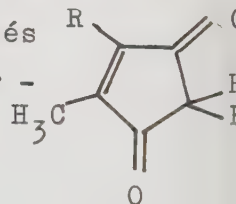
La contribution σ calculée est plus importante en valeur absolue pour 4J_c que pour 4J_t (tableau 9) ce qui est attribué à une interaction à travers l'espace dans le cas des protons cis relativement proches. Le fait que ce phénomène n'apparaisse pas expérimentalement peut être dû à une déformation de la structure cis par effet stérique (39).

Les contributions directes à travers l'espace sont aussi invoquées dans l'étude des couplages allyliques $^4J'_{2,3} = J_{H_3C-C=C-H}$ impliquant un méthyle. On mesure $J'_{2,3} = -1,4$ Hz ce qui peut être rapproché de la valeur $-1,48$ Hz déterminée dans le méthyl-3 cyclopentène-2 one-1 (49). La comparaison au couplage $^4J'_c = -1,75$ Hz caractérisant le propène met en relief l'effet de la contrainte stérique des cycles. Par ailleurs le remplacement de H par CH_3 conduit à $^5J''_{2,3} = 0,8$ à $0,9$ Hz, soit à une diminution de $0,6$ Hz. Par analogie avec le cas du cis butène dans lequel $^5J''_c (=1,20\text{Hz})$ est inférieure de $0,55$ Hz à $^4J'_c$ du propène on peut invoquer une contribution directe de signe négatif (37).

4.2.2. - Couplages $^4J_{H-C-C-C-H}$ et $^5J_{H_3C-C-C-C-H}$

Le couplage $^4J_{35}$ s'effectue à travers un parcours comportant deux carbones sp_2 . La contribution π présente une dépendance angulaire analogue à celle du couplage allylique et est de signe négatif (33), la contribution σ est plus difficile à estimer : les calculs FP-INDO réalisés sur la molécule de propane (35) montrent qu'elle peut être positive pour une disposition zig-zag ou quasi zig-zag ou négative dans les autres cas. Le remplacement de H par CH_3 conduit à un couplage $^5J'$ dans lequel les contributions σ et π sont vraisemblablement positives (36). Nous observons $^4J_{35} = |0,4|$ Hz ; la disposition n'étant pas de type zig zag plan 4J ne contient probablement qu'une faible contribution σ . La valeur $^5J_{3,5} = |0,8|$ Hz confirme l'existence d'un mécanisme π . Dans cette optique $^4J_{35}$ serait négatif et $^5J_{3,5}$ positif.

Le couplage $^5J_{2,5} = J_{H_3C-C-C-C-H}$ suit un parcours géométriquement analogue à $^5J_{3,5}$ cependant sa valeur est voisine de zéro. Un couplage de ce type a, par contre, été observé dans les composés (5J=0,55 Hz pour R = CH_3) (34), ce qui met l'accent sur l'importance des effets électroniques du substituant.



4.2.3 - Couplages ${}^6J_{H_3C-C=C-C=C-H}$ et ${}^7J_{H_3C-C=C-C=C-CH_3}$

Il est bien connu que le couplage 5J suivant un parcours diénique zig-zag est associé à une valeur relativement importante et positive de la contribution σ ce qui entraîne ${}^5J_{tt} > {}^5J_{tc}$. Cependant les résultats expérimentaux (19) et théoriques (37, 38) indiquent que cette contribution σ disparaît dans les couplages 6J correspondants (${}^6J_{FP-CNDO} \simeq 0$). Les valeurs ${}^6J_{tc}$ et ${}^6J_{tt}$ que nous mesurons résultent donc probablement du mécanisme π indépendant de la géométrie. Ces valeurs sont analogues aux paramètres correspondants déterminés dans les butadiènes (tableau 9).

Le remplacement de H en 4 par CH_3 conduit à un couplage 7J de l'ordre de 0,6 Hz ce qui est en accord avec la prépondérance du mécanisme π .

CONCLUSION

Des expériences d'effet Overhauser ayant identifié les protons éthyléniques en bout de chaîne, nous avons montré que les couplages allyliques, correspondant à un angle dièdre $\phi = 30^\circ$, vérifient la relation $|J_{transoïde}| > |J_{cisoïde}|$. Ce type de couplage nous a ensuite servi de base pour l'identification des isomères de configuration. La structure rigide des composés étudiés nous a permis d'autre part de tester l'influence des substituants sur les déplacements chimiques et de réaliser une étude des effets d'anisotropie de la liaison C-Cl. Le comportement des déplacements chimiques δ_{H_3} et δ_{H_4} et des couplages allyliques et homoallyliques J_{34} permet de préciser l'influence des facteurs conformationnels et met l'accent sur la distorsion provoquée au niveau de la liaison exocyclique par une substitution cis. Des expériences de double irradiation par champs faible ayant fixé le signe des couplages à longue distance, nous avons examiné le comportement de ces derniers à la lumière des mécanismes habituellement invoqués. Ces paramètres ont été comparés aux valeurs observées et calculées en série diénique linéaire. La plupart des couplages examinés se révèlent dominés par un mécanisme π .

CHAPITRE II

STRUCTURE ET CONFORMATIONS DE CYCLOPENTENE-2 ONES-1 SUBSTITUEES

INTRODUCTION

Les études stéréochimiques des cycles pentagonaux à cinq carbones effectuées en RMN sont relativement peu nombreuses (2). On peut citer en particulier les travaux de Buys sur des cyclopentanes halogénés (50) et ceux de Steyn, Sable (51) et Cocu et al (52) sur les cyclopentènes substitués. Par contre, à notre connaissance une seule étude structurale par RMN a été tentée en série cyclopenténone (52).

Dans les cycles à cinq atomes, il n'existe pas de conformation rigide sans torsion analogue à la forme chaise du cyclohexane. Les différences d'énergie entre les conformations possibles sont faibles et la structure dépend de la nature et du nombre des substituants. Ainsi, la molécule du cyclopentane est déformée d'un angle de $42,05^\circ$ (53), cette déformation se transmet dans un mouvement de pseudorotation tel que la phase de la déformation tourne librement autour du cycle. Lorsque le cyclopentane est substitué, la pseudorotation se trouve gênée et l'une des conformations possible devient favorisée. Ainsi dans les cyclopentanes halogénés, le chlore et le brome ont une préférence axiale ($0,34 \text{ kcal.mole}^{-1}$ pour Cl et $0,61 \text{ kcal.mole}^{-1}$ pour Br) (54). La barrière de pseudorotation de la cyclopentanone, qui est de l'ordre de $3,5 \text{ kcal}$ (55) est en faveur d'une conformation demi-chaise. Par ailleurs, l'angle de déformation diminue et devient égal à 37° (56).

La présence d'une double liaison dans la molécule de cyclopentène empêche la pseudorotation et impose une quasi planéité de quatre atomes

de carbones; le cinquième se trouve hors de ce plan. La barrière s'opposant à la planéité est de l'ordre de 0,6 kcal/mole et l'angle de déformation est de l'ordre de 22° (57 à 61). L'introduction de substituants sur le cyclopentène est susceptible de modifier la déformation du cycle et des angles de l'ordre de 27° à 37° ont été proposés sur une base RMN dans des dérivés mono ou disubstitués (51).

L'introduction d'un carbonyle dans le squelette du cyclopentène aplatit celui-ci, ainsi des études par microondes (14 à 16) ont montré que la cyclopentène-3 one-1 et la cyclopentène-2 one-1 sont planes à la précision expérimentale près. La planéité de la cyclopentène-2 one-1 doit être conditionnée par un équilibre entre plusieurs types d'énergie : la tension des angles et la conjugaison du système π , favorisent probablement la planéité du cycle, alors que la rotation autour des liaisons individuelles et les interactions non liées ont tendance à introduire une déformation du cycle. Si la cyclopentène-2 one-1 est substituée l'équilibre entre les différentes forces qui imposent la planéité de la cyclopenténone peut être modifié. Les substituants introduisent des énergies de torsion et d'interaction non liées supplémentaires susceptibles de détruire la planéité. De ce fait, les substituants peuvent donner naissance à un équilibre conformationnel. Une telle déformation doit se traduire par des modifications des déplacements chimiques et constantes de couplage. Nous avons donc entrepris une étude de l'influence des substituants sur la géométrie de cyclopenténones substituées.

Les études RMN concernant les dérivés de la cyclopenténone s'attachent essentiellement à déterminer la configuration (62 à 65); récemment, une étude conformationnelle de cyclopentène-2 ones-1 substituées en 4 a été tentée qui conclut à la quasi-planéité du cycle (52). Une méthode générale de synthèse de cyclopentène-2 ones-1 halogénées ayant été mise au point au laboratoire (11) nous disposons d'une importante série de dérivés substitués et avons pu réaliser une étude stéréochimique visant notamment à la détermination de la structure géométrique des cycles et, dans l'éventualité d'une déformation, à celle des populations des isomères de conformation.

Par ailleurs la spectroscopie infrarouge constitue une bonne méthode d'observation d'isomères de conformation en interconversion rapide

et nous l'avons utilisée afin de confirmer l'existence éventuelle d'un équilibre conformationnel. Une étude en fonction de la température est susceptible de préciser le comportement du système.

1 - RESULTATS

Les spectres RMN des cyclopenténones ont été enregistrés à 60 MHz (Varian A 60 A) en solution dans le tétrachlorure de carbone ou le benzène en présence de TMS interne : des mesures à plusieurs concentrations ont généralement été réalisées.

Les spectres des composés disubstitués en 4, 5 appartenant aux séries I et II font apparaître deux stéréoisomères (b+c, d+e). La majorité des systèmes étant faiblement couplés, les déplacements chimiques et les constantes de couplage ont été extraits directement. Dans certains cas des expériences de découplage (Varian XL 100-12) ont été effectuées afin d'obtenir des valeurs précises des couplages à longue distance.

Les spectres des composés I, Ia, If, Ig et IIa se révèlent fortement couplés, les deux hydrogènes en position 4 constituent en effet un motif de type AB ($|\nu_A - \nu_B|/J_{AB} \simeq 0,5$ dans CCl_4) (Fig. 11). De ce fait les espacements mesurés sur la partie X peuvent être différents des couplages réels et une analyse théorique comportant un calcul itératif a été nécessaire. Le spectre de la diméthyl-2,4 cyclopenténone synthétisée par Grimaldi (63) est de type ABCX si on exclut les couplages impliquant le méthyle. Nous avons utilisé pour les calculs, le programme LAOCN 3 (66) adapté pour calculatrice IBM 1130. L'écart ($|\nu_A - \nu_B|$) devient plus important dans le benzène, ce qui simplifie le spectre et permet de vérifier les paramètres obtenus (Fig. 12).

Les déplacements chimiques et couplages des différentes séries de composés disubstitués en 4, 5 sont rassemblés dans les tableaux 10 à 12 et le tableau 13 groupe les paramètres de composés non substitué ou ne portant qu'un substituant sur les carbones tétragonaux. L'erreur moyenne est de l'ordre de 0,01 ppm sur les déplacements chimiques et 0,05 Hz sur les constantes de couplage.

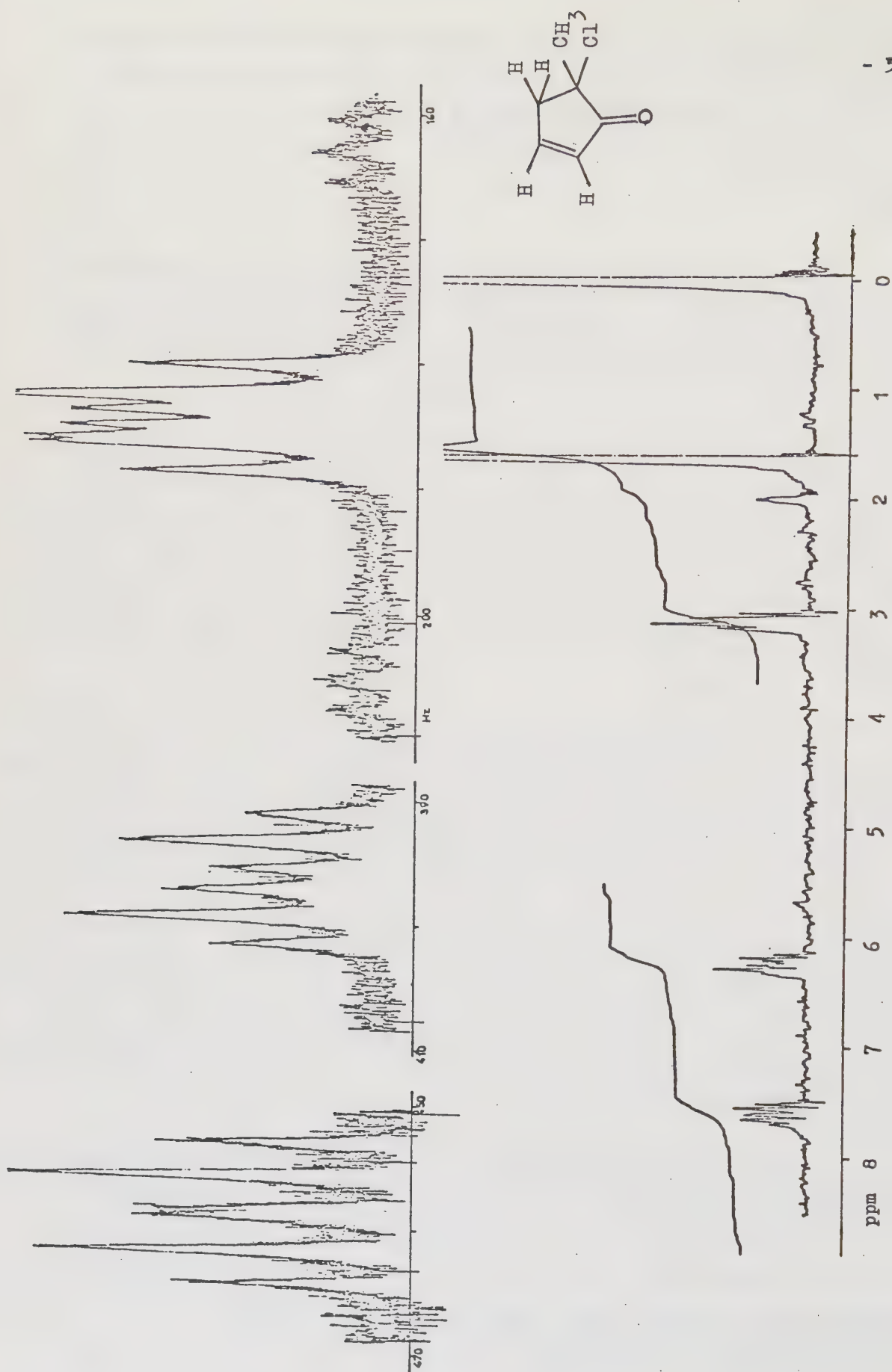


Fig. 11 - Spectre de la chloro-5 méthyl-5 cyclopenténone (Ia) dans CCl_4

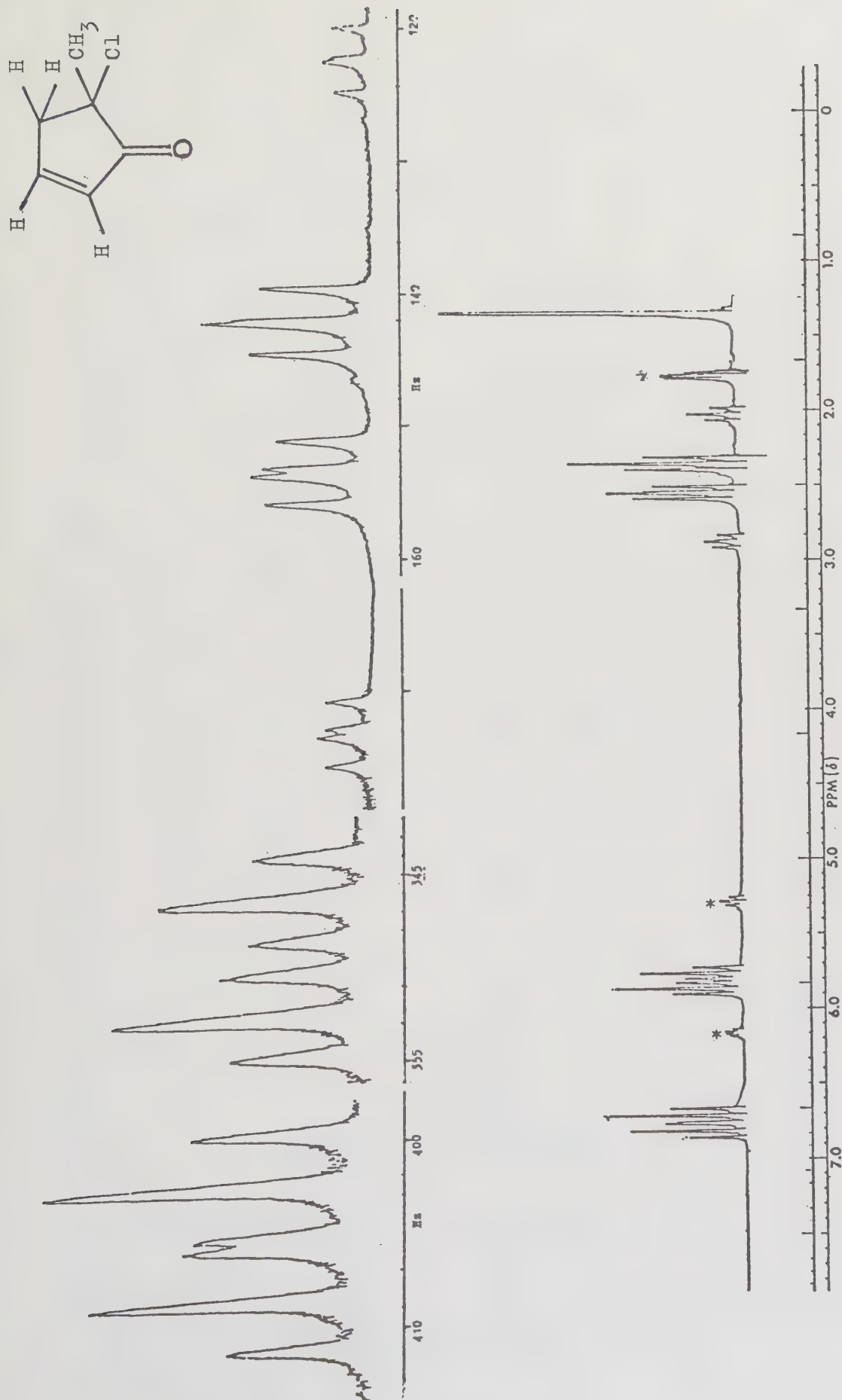


Fig. 12 - Spectre de la chloro-5 méthyl-5 cyclopenténone (Ia) dans C_6D_6 .

(Les raies marquées par * correspondent à l'acide de départ).

Composé	2	3	4	R	5	δ_2	δ_3	δ_4	δ_R	δ_5	J_{4R}	$^3J_{23}$	$^3J_{34}$	$^3J_{3R}$	$^3J_{45}$	$^3J_{R5}$	$^4J_{24}$	$^4J_{2R}$
I	H	H	H	H	H	6,20	7,70	2,81	3,35	4,17	19,9	6,1	2,65	2,65	2,6	6,8	2,25	2,25
Ia	H	H	H	H	CH ₃	6,18	7,58	3,18	3,01	1,59	20,0	6,1	2,7	2,7			2,0	2,3
Ib	H	H	CH ₃	H	H	6,12	7,48	1,24	3,18	4,32	7,35	6,0		2,7	6,5		2,4	
Ic	H	H	H	CH ₃	H	6,12	7,47	3,02	1,36	3,70	7,45	6,0	2,2		2,0			
Id	H	H	CH ₃	H	CH ₃	6,09	7,34	1,31	2,92	1,60	7,4	6,1		2,3			2,4	
Ie	H	H	H	CH ₃	CH ₃	6,12	7,44	3,29	1,21	1,48	7,6	6,1	2,6					
If	H	CH ₃	H	H	CH ₃	5,87	2,15	3,04	2,85	1,58	19,5	1,5*	1,0*	0,9*			2,0	1,9
Ig	CH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	1,72	2,05	2,98	2,85	1,57		0,9**	1,0*	0,9*			2,0**	1,8**

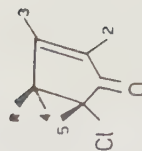
TABLEAU 10 : Paramètres RMN des chloro-5 cyclopenténones alkylées.

* Couplages 4J

** Couplages 5J

Composé	2	3	4	R	5	δ_3	δ_4	δ_R	δ_5	J_{4R}	$^3J_{34}$	$^3J_{3R}$	$^3J_{45}$	$^3J_{R5}$
IIa	Br	H	H	H	CH ₃	7,70	3,17	3,01	1,70	19,4	3,0	3,0		
IIb	Br	H	CH ₃	H	H	7,74	1,28	3,36	4,53	7,2		3,0		6,5
IIc	Br	H	H	CH ₃	H	7,64	3,06	1,42	3,88	7,3	2,6		2,9	
IId	Br	H	CH ₃	H	CH ₃	7,58	1,33	3,00	1,62	7,3		2,6		
IIe	Br	H	H	CH ₃	CH ₃	7,68	3,31	1,25	1,54	7,5	2,8			

TABLEAU 11 : Paramètres RMN des chloro-5 bromo-2 cyclopenténones alkylées.



Composé	2	3	4	^u X	5	X'	δ ₂	δ ₃	δ ₄	δ ₅	³ J ₃₄	³ J ₄₅	³ J ₂₃	⁵ J ₂₄	⁴ J ₃₅
IIIIa	H	H	H	Br	CH ₃	Cl	6,30	7,65	5,37	1,78	2,8		6,0	1,2*	
IIIIb	H	H	CH ₃	Br	H	Cl	6,22	7,74	1,97	4,74			6,0	1,2*	
IIIIc	H	CH ₃	H	Br	CH ₃	Cl	6,13	2,30	5,23	1,75	0,9*		1,5*	0,9*	
IIIIId	CH ₃	CH ₃	H	Br	CH ₃	Cl	1,82	2,22	5,37	1,77	0,9*		0,9*	1,7	
IVa	CH ₃	H	H	Cl	H	Cl	1,92	7,09	4,88	4,24	2,45	2,2	1,55*	2,00	0,1
IVb	CH ₃	CH ₃	H	Cl	H	Cl	1,85	2,16	4,82	4,28	0,7*	2,2	0,9**	1,8	
IVc	CH ₃	H	CH ₃	Cl	H	Cl	1,87	7,23	1,80	4,69			1,5*		
IVd	CH ₃	CH ₃	H	Cl	CH ₃	Cl	1,82	2,18	5,13	1,67	1,0*		1,0**	1,8	
Va	CH ₃	H	H	Cl	H	Br	1,93	7,10	4,98	4,32	2,6	1,8	1,5*	1,85	0,3
Vb	CH ₃	CH ₃	H	Cl	H	Br	1,85	2,16	4,90	4,37	0,9*	1,9	0,9**	1,8	
Vd	CH ₃	CH ₃	H	Cl	CH ₃	Br	1,82	2,20	5,50	1,81	0,9*			1,7	
VIa	CH ₃	H	H	Br	H	Br	1,92	7,18	5,03	4,41	2,8	1,4	1,5*	1,7	0,4
VIIb	CH ₃	CH ₃	H	Br	H	Br	1,83	2,20	5,07	4,53	0,8*	1,4	0,9**	1,7	0,4**

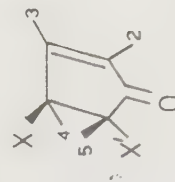


TABLEAU 12 : Paramètres RMN des trans dihalogéno-4,5 cyclopenténones alkylées

* Couplages ⁴J

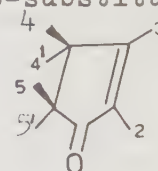
** Couplages ⁵J

Composé	δ_2	δ_3	δ_4	$\delta_{4'}$	δ_5	$\delta_{5'}$	J_{45}	$J_{45'}$	J_{34}	J_{24}	Réf.
**	6,10	7,71	2,65	2,65	2,23	2,23	7,20	2,24	2,60	-2,14	(67, 68)
CH ₃ -2,4	1,70*	7,11	2,88	1,17*	2,52	1,83	6,77	2,59	2,4	-2,0	
Br - 4	6,17	7,61	5,15		2,92	2,56	6,4	1,8	2,6	-1,2	(69)
Cl - 5	6,20	7,70	2,81	3,35		4,17	6,8	2,6	2,65	-2,25	

TABLEAU 13 : Paramètres RMN des cyclopenténones mono-substituées en 4 ou 5

* δ CH₃

** composé non substitué



En vue de déterminer des déplacements chimiques dépouillés au maximum des perturbations intermoléculaires, nous avons réalisé les spectres des produits dans un solvant presque inerte CCl₄. Du fait des limites de sensibilité spectrale, les mesures sont difficiles en milieu très dilué et nous donnons dans les tableaux les valeurs correspondant à une fraction molaire de 0,1. Les courbes représentées sur la figure 13a montrent que les déplacements chimiques δ_2 , δ_4 , δ_R , $\delta_5(\text{CH}_3)$ sont peu sensibles à l'influence de la concentration. Cependant δ_3 et δ_5 des composés de la série I sont déplacés vers les champs forts d'environ 0,2 ppm entre le produit pur et la dilution infinie.

En raison de l'intérêt des solvants aromatiques dans l'élucidation des problèmes concernant les configurations et conformations, nous avons réalisé une étude des spectres dans le benzène (tableau 14).

2 - INFLUENCE DES SOLVANTS AROMATIQUES

Les écarts $\Delta\delta = \delta \text{ solvant inerte} - \delta \text{ solvant aromatique}$ sont caractéristiques de la position du proton étudié par rapport aux substituants polaires de la molécule. On constate (tableau 14) que tous les protons sont déplacés vers les champs forts. Ce comportement est en accord avec la règle empirique qui indique que, pour les composés carbonyles, les protons situés en arrière du plan passant par le carbone et perpendiculaire au carbonyle sont déplacés vers les champs forts ($\Delta\delta > 0$).

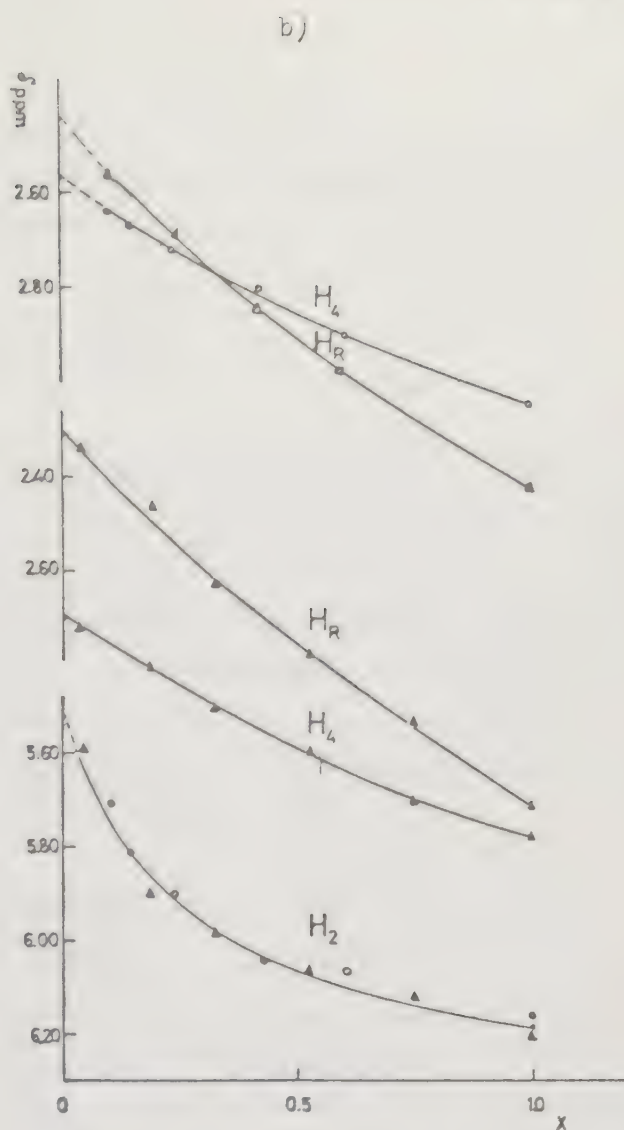
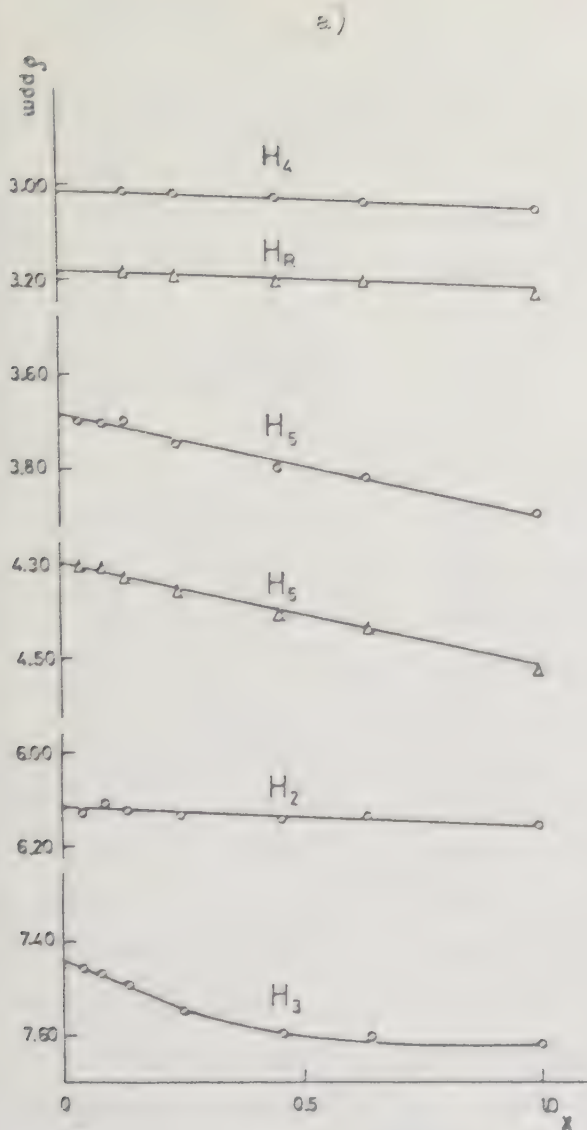


Fig. 13 - Variation des déplacements chimiques protoniques en fonction de la fraction molaire : $\circ$ chloro-5 méthyl-4 cyclopenténone trans (Ic); $\triangle$ chloro-5 méthyl-4 cyclopenténone cis (Ib); $\blacktriangle$ chloro-5 méthyl-5 cyclopenténone (Ia). a) dans CCl_4 ; b) dans C_6H_6 .

Ce phénomène est expliqué par la formation de complexes soluté-solvant dont la stoechiométrie et la géométrie sont controversées (18). Un complexe de type 1 : 1, par exemple, ne semble pas expliquer les résultats expérimentaux et des modèles faisant intervenir les interactions de Van der Waals dans des collisions impliquant simultanément plusieurs molécules de benzène ont été proposés (18, 70). Les grandes valeurs de $\Delta\delta$ s'expliquent alors par un effet cumulatif des molécules solvatantes de benzène. D'autre part, l'existence d'interactions non-spécifiques est suggérée par la non-linéarité des variations de déplacements chimiques en fonction de la fraction molaire de soluté (18) (Fig. 13b).

Composé	$\Delta\delta_2$	$\Delta\delta_3$	$\Delta\delta_4$	$\Delta\delta_R$	$\Delta\delta_5$
**	0,22	0,77	0,72	0,72	0,37
I	0,29	0,65	0,46	0,65	0,34
Ia	0,39	0,81	0,44	0,65	0,19*
Ib			0,38*	0,50	0,34
Ic	0,32	0,60	0,47	0,62*	0,29
Id	0,31	0,57	0,39*	0,63	0,24*
Ie	0,31	0,71	0,37	0,62*	0,24*
If	0,24	0,58*	0,38	0,49	0,15*
IIa		1,0	0,64	0,87	0,40*
IIb		0,90	0,53*		0,62
IIc		0,95	0,69	0,80*	0,55
IId		0,86	0,47*	0,87	0,30*
IIe		0,94	0,56	0,73*	0,33*
IVa	0,56*	1,09	0,62		0,38
Va	0,55*	1,08	0,60		0,36

TABLEAU 14 : Déplacements chimiques induits par le benzène

$\Delta\delta$ p.p.m. = $\delta_{CCl_4} - \delta_{C_6H_6}$. Les fractions molaires sont de 0,1 dans les deux solvants.

* δ_{CH_3}

** Composé non substitué, réf 67

On observe aussi, en accord avec les résultats concernant d'autres cétones cycliques (67,71), que les écarts $\Delta\delta$ des protons en β sont plus élevés que les $\Delta\delta$ des protons en α . Ce phénomène pourrait s'expliquer par l'existence de deux types de solvatation : des molécules de benzène disposées parallèlement au cycle du soluté augmentent, par effet d'anisotropie, l'écran des protons cyclopentényliques, d'autres molécules distribuées suivant un cylindre autour de C=O, diminuent l'écran des protons en α . Ce comportement des protons en α et en β de C=O permet l'identification des méthyles substitués en 2 et 3.

En pratique, les résultats observés obéissent à la règle géné-

rale suivante : les protons situés vers l'extrémité positive du dipôle moléculaire subissent l'effet diamagnétique maximum. L'application de ces effets de solvant aromatique à la détermination des configurations est discutée dans le paragraphe suivant.

3 - CONFIGURATIONS

La géométrie des composés disubstitués en 4 et 5 est déterminée en tenant compte de la relation $^3J_{45\text{cis}} > ^3J_{45\text{trans}}$. En effet les angles dièdres constitués par liaisons $\text{CH}_{(4)}$ et $\text{CH}_{(5)}$ étant voisins de 120° et 0° dans les isomères trans et cis respectivement, le plus grand couplage est associé à la disposition cis de H_4 et H_5 . Les composés Ib et IIb sont cis et Ie, IIe trans. Les dérivés 4,5 dihalogénés IVa, b, Va, b et VIa, b ne présentent qu'un stéréoisomère; le couplage $^3J_{45}$ compris entre 1,4 et 2,4 Hz caractérise vraisemblablement une structure trans.

Plusieurs arguments président à l'identification des stéréoisomères qui ne possèdent pas de couplage $^3J_{45}$:

- Dans les composés disubstitués en 4,5 on constate que, toutes choses égales par ailleurs, un proton situé en cis d'une liaison $\text{C}-\text{CH}_3$ est déplacé vers les champs forts par rapport à un proton situé en trans (cf. Ib, Ic, IIb, IIc); que la molécule soit plane ou légèrement déformée le proton en cis de CH_3 se situe dans la zone diamagnétique d'anisotropie du méthyle (72).

- D'autre part, la mesure des déplacements chimiques induits par un solvant aromatique (tableau 14) constitue un bon critère d'identification des configurations : l'examen des composés de structure connue (I, Ib, Ic, IIb, IIc) établit qu'un proton 4 en trans par rapport à $\text{Cl}_{(5)}$, est plus déplacé vers les champs forts sous l'effet de C_6H_6 que ne l'est un proton 4 en cis de Cl. Ce phénomène est en accord avec l'influence du moment dipolaire de la liaison $\text{C}-\text{Cl}$ et corrobore les effets observés dans des dérivés éthyléniques chlorés (73).

Les attributions des configurations sont précisées dans les tableaux 10 à 12. Elles sont étayées par l'ensemble des résultats de la synthèse (10).

4 - NON PLANEITE DU CYCLE

4.1 - Comportement des déplacements chimiques

L'analyse des déplacements chimiques semble difficilement compatible avec une structure plane des cycles. En effet :

- Un méthyle provoque un déplacement de -0,24 ppm et + 0,37 ppm sur H cis et H trans respectivement s'il est en position 5. En position 4 les effets correspondants sont de - 0,47 et + 0,15 ppm (tableau 10)
- Plus généralement, dans l'hypothèse d'une conformation plane aucune additivité des effets de substituants n'est vérifiée. En prenant pour base les incréments de C-Cl et C-CH₃ sur H cis et H trans issus des dérivés monosubstitués (tableau 13), on prévoit pour les isomères cis (Ib) et trans (Ic) de la chloro-5 méthyl-4 cyclopenténone
 $\delta_R(Ib) = 3,54, \delta_5(Ib) = 4,43, \delta_4(Ic) = 3,00, \delta_5(Ic) = 3,79$
alors qu'on mesure respectivement $\delta_R = 3,18, \delta_5 = 4,32, \delta_4 = 3,02$
 $\delta_5 = 3,70$ ppm. De même, les effets de CH₃ en position 4 cis/Cl ou 4 trans/Cl sur les protons H₃ et H₄ ne restent pas constants entre les isomères cis et trans (tableaux 10 et 11).
- Enfin alors qu'on attend peu d'effet de l'introduction d'un CH₃ en 5 sur δ_{H_3} on observe un écart de 0,12 ppm (tableau 10).
- Dans le même esprit on note que l'introduction d'un brome en 4 provoque un déplacement de δ_{H_3} de -0,1 ppm pour la cyclopenténone (tableau 15), + 0,07 ppm pour la chloro-5 méthyl-5 cyclopenténone et +0,27 ppm pour la chloro-5 méthyl-4 cyclopenténone (tableau 10 et 12). L'absence de toute variation cohérente des déplacements chimiques dans l'ensemble des composés étudiés est probablement l'indice de variations d'ordre conformationnel.

4.2 - Comportement des constantes de couplage

On constate habituellement que l'introduction d'un substituant électronégatif sur un fragment de type éthanique H-C-CH(X) appartenant à un système mobile (74) ou rigide (75) diminue 3J . Or dans les composés étudiés $^3J_{45cis}$ varie peu (tableaux 10 et 11); d'autre part la constante $^3J_{45trans}$, qui passe de 2,25 Hz dans la cyclopenté-

none (68) à 2,65 dans la chloro-5 cyclopenténone ou de 2,6 Hz dans le composé diméthylé en 2 et 4, à 3,0 Hz dans la chloro-5 méthyl-4 cyclopenténone, varie en sens inverse de celui attendu sur la base des électronégativités. Ce couplage ne se comporte d'ailleurs pas de façon régulière avec l'électronégativité puisqu'il s'abaisse à 1,4 Hz dans le composé dibromé en 4,5.

On peut considérer, en première approximation, que le rapport $R = J_{45\text{cis}}/J_{45\text{trans}}$ dépend peu de l'électronégativité des substituants et traduit donc le comportement des paramètres géométriques (76). Or, on calcule $R = 7,2/2,24 = 3,2$ pour la cyclopenténone (tableau 13) $R = 6,8/2,6$ pour la chloro-5 cyclopenténone, $R = 6,5/3 = 2,2$ pour la chloro-5 méthyl-4 cyclopenténone et $R = 6,4/1,8 = 3,5$ pour la bromo-4 cyclopenténone par exemple (tab.13). Bien que les effets d'orientation des substituants contribuent à ces écarts, l'importance des variations observées suggère l'intervention d'une déformation du cycle sous l'influence des substituants. A cet égard, on peut noter en effet que pour une gamme d'électronégativités comprises entre 2,5 et 3,8, $^3J_{\text{trans}}$ varie de 2,1 Hz et $^3J_{\text{cis}}$ de 1,7 Hz dans des bicycloheptènes monosubstitués rigides (75); l'effet d'orientation du substituant ne suffit donc pas à expliquer les écarts que nous mesurons.

Dans l'hypothèse d'une planéité du cycle le couplage 3J entre le proton éthylénique en 3 et chacun des protons en 4 ainsi que les couplages allyliques entre $H_{(2)}$ et $H_{(4)}$ seraient très voisins, or on observe : $J_{3R} = 2,7$ Hz et $J_{2R} = 2,4$ Hz dans Ib CH_3/Cl cis, $J_{34} = 2,2$ Hz et $J_{24} = 2,1$ Hz dans Ic CH_3/Cl trans. Un effet lointain d'orientation du chlore substitué sur le carbone 5 ne suffit probablement pas à expliquer ces différences. De même l'introduction supplémentaire d'un méthyle en 5 sur le squelette précédent est associée à $J_{3R} = 2,3$ Hz, $J_{2R} = 2,4$ Hz (Id, CH_3/Cl cis), $J_{34} = 2,6$ Hz, $J_{24} = 2,0$ Hz (Ie, CH_3/Cl trans).

L'ensemble de ces résultats semble imposer une déformation des cycles substitués et donc l'existence d'un équilibre conformationnel.

4.3 - Etude par absorption infrarouge

Les conclusions précédentes sont corroborées par une étude du spectre infrarouge en fonction de la température. L'existence de deux conformations différentes résultant d'une déformation du cycle est confirmée par l'observation d'un dédoublement de certains modes normaux de vibration. Les bandes attribuables aux deux isomères de conformation voient leurs intensités évoluer par variation de la température et ces phénomènes sont parfaitement réversibles.

5 - ANALYSE CONFORMATIONNELLE

5.1 - Effets de substituants et angle de déformation du cycle

La déformation du cycle peut être réalisée par écartement du sommet 5 par rapport à un plan moyen défini par les quatre autres carbones, la double liaison C=O perdant sa coplanéité avec le système éthylénique. Cet écartement sera en première approximation supposé identique de part et d'autre du plan moyen et nous caractériserons la déformation par l'angle dièdre φ constitué par les plans HC_5C_4 et HC_4C_5 (fig. 14).

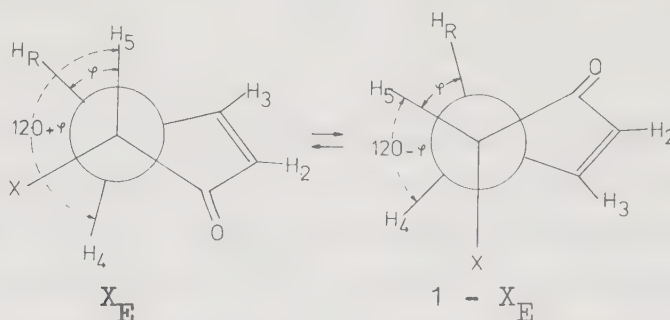


Fig 14 - Projection de Newman de la liaison C_4-C_5 d'un dérivé monosubstitué en 5. X_E fraction molaire de la conformation présentant un substituant équatorial.

Les deux conformations possibles étant en échange rapide vis-à-vis de la RMN les paramètres expérimentaux seront des moyennes pondérées des paramètres des espèces individuelles :

$$J_{R5(cis)} = X_E J_{ea} + (1 - X_E) J_{ae}$$

$$J_{45(trans)} = X_E J_{aa} + (1 - X_E) J_{ee}$$

Si l'on admet que, pour un substituant donné, la déformation du cycle est la même dans les deux conformations l'angle dièdre des protons

voisins cis (H_R et H_5) reste pratiquement le même, alors que l'angle dièdre relatif à deux protons trans (H_4 et H_5) passe d'environ $(120^\circ + \varphi)$ dans une conformation X équatorial* à $(120^\circ - \varphi)$ dans une conformation X axial. Le couplage $^3J_{45cis}$ doit donc être, contrairement à $^3J_{45trans}$ indépendant des populations conformationnelles. Il faut souligner cependant que l'hypothèse d'une déformation identique des conformations axiale et équatoriale n'est probablement pas exactement vérifiée; à cet égard, une influence de la disposition axiale d'un substituant sur la structure du squelette cyclohexanique a été envisagée (77). Cependant des perturbations analogues, dans la série étudiée seraient trop faibles pour se répercuter en RMN. A cet égard une étude détaillée des variations de 3J en fonction de la température dans la série des thiophanes, montre clairement que J_{cis} est pratiquement insensible à la variation des populations conformationnelles alors que J_{trans} est considérablement modifié (78). Dans ces conditions les variations observées pour $^3J_{45cis}$ ne dépendent que de la nature des substituants et de l'angle φ ; l'augmentation de φ et de l'électronégativité du substituant seraient ainsi responsables de la diminution de J_{cis} observée en passant de la cyclopenténone ($J_{cis} = 7,2$ Hz) à la chloro-5 cyclopenténone par exemple ($J_{cis} = 6,8$ Hz).

En négligeant le coefficient C dans une relation de type Karplus $^3J = A \cos^2 \alpha - B \cos \alpha + C$ (79) les couplages individuels $^3J_{45}$ sont de la forme :

$$J_{ae} = J_{ea} = A \cos^2 \varphi - B \cos \varphi$$

$$J_{aa} = A \cos^2 (120^\circ + \varphi) - B \cos (120^\circ + \varphi)$$

$$J_{ee} = A \cos^2 (120^\circ - \varphi) - B \cos (120^\circ - \varphi)$$

Les coefficients A et B dépendent de la nature du substituant; ils ont été estimés à $A = 9,5$, $B = 0,5$ ($C = 0,25$) dans des trans dihalogénocyclopentanes par exemple (50). Nous avons tenté une évaluation mieux appropriée à la série de composés que nous étudions en considérant le cas de la cyclopenténone pour laquelle $\varphi = 0^\circ$ (14 , 16); les couplages J_{45} cis et trans mesurés dans ce cas (68) fournissent $A = 7,8$

* Bien que la géométrie soit différente de celle du cyclohexane nous convenons d'adopter la même terminologie pour les positions "axiale" et "équatoriale".

et $B = 0,6$. Une autre estimation est réalisable à partir de la chloro-5 cyclopenténone que nous supposons déformée en deux conformations à peu près également peuplées sur la base des égalités $J_{34} = J_{3R}$ et $J_{24} = J_{2R}$. On montre que dans ce cas $J_{cis} + 2 J_{trans} = 3 A/2$ et on calcule $A \simeq 8,0$.

N'étant que peu influencé par les populations conformationnelle le couplage $^3J_{45cis}$ doit surtout dépendre de l'effet d'électronégativité des substituants. Or, les variations observées restent relativement faibles. Les paramètres A et B ne varient probablement pas de façon importante dans l'ensemble des dérivés mono ou dihalogénés étudiés; notons à cet égard que des constantes égales ont été obtenues pour les dérivés, dibromé, bromochloré et dichloré des cyclopentanes (50) et indanes (80).

Les coefficients A et B ainsi déterminés permettent d'estimer une valeur de φ de l'ordre de 20° dans la chloro-5 cyclopenténone.

φ peut aussi être calculé à partir du rapport $R = J_{trans}/J_{cis} = (3 - 2 \cos^2 \varphi) / 4 \cos^2 \varphi$; on obtient une valeur $\varphi = 18^\circ$; cependant la variation théorique de R reste faible dans le domaine $0^\circ < \varphi < 20^\circ$ et ce calcul est donc très imprécis.

Les informations obtenues par analyse de J_{45} peuvent être complétées par l'étude du couplage J_{34} qui implique un proton éthylénique.

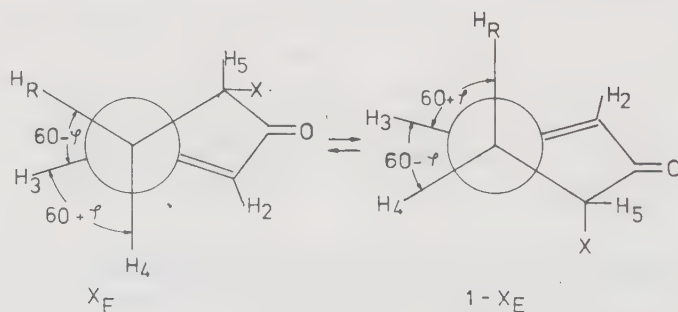


Fig. 15 - Projection de Newman de la liaison C_3-C_4 d'un dérivé monosubstitué en 5.

Les couplages J_{34a} et J_{34e} sont fonction des angles $(60^\circ + \varphi)$ et $(60^\circ - \varphi)$ respectivement. Les paramètres observés sont de la forme

$$J_{34} = X_E J_{34a} + (1 - X_E) J_{34e}$$

$$J_{3R} = X_E J_{34e} + (1 - X_E) J_{34a}$$

Ce couplage possédant un certain caractère π serait mieux décrit par une relation du type (82)

$$J = D \cos^2 \alpha + E \sin^2 \alpha$$

α étant l'angle dièdre $H-C_3-C_4-H$, D et E des coefficients dont les valeurs sont estimées à 6,6 et 2,6 respectivement. Dans notre série de composés D et E sont susceptibles d'être modifiés mais D reste vraisemblablement supérieur à E. Pour des valeurs de l'angle de déformation φ comprises entre 0° et 25° , J_{3-4e} est donc supérieur à J_{3-4a} . En raison de l'imprécision des valeurs de D et E ces couplages ne seront considérés qu'à titre qualitatif.

5.2 - Populations conformationnelles

En tenant compte des considérations précédentes des valeurs de J_{ae} , J_{aa} et J_{ee} peuvent être estimées et les constantes $^3J_{45trans}$ permettent en principe d'évaluer les fractions molaires des espèces conformationnelles. Etant donné l'imprécision sur les coefficients de Karplus et sur les angles de déformation nous avons porté, dans ce but, $J_{45(trans)}$ en fonction de X_E pour différentes valeurs de A et φ (fig. 16).

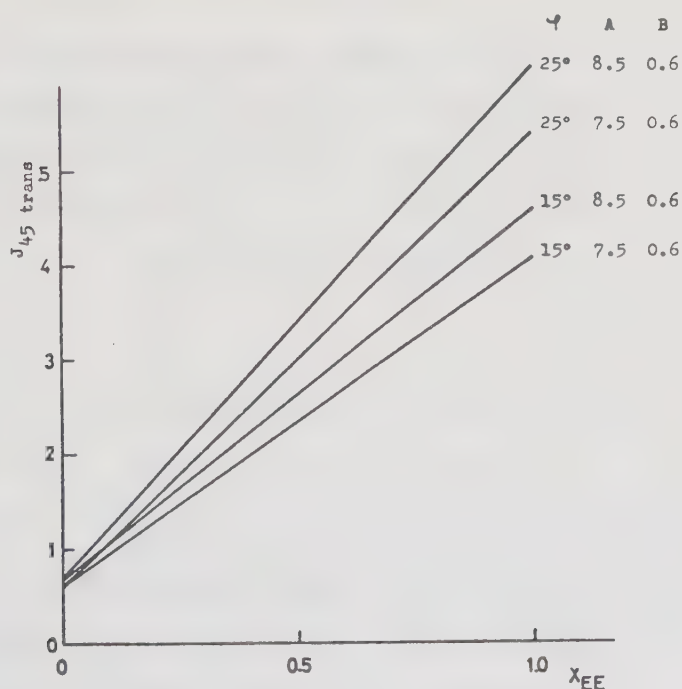


Fig. 16 - Variation du couplage $^3J_{45}$ en fonction de la fraction molaire de conformation équatoriale pour différentes valeurs de φ , A et B.

Cette figure nous a permis d'évaluer dans chaque cas une marge d'erreur.

5.2.1 - Composés mono substitués en 4 ou 5

Sur la base des égalités $J_{34} = J_{3R}$ et $J_{24} = J_{2R}$ (tableau 10) nous déduisons que dans la chloro-5 cyclopenténone les deux conformations possibles sont à peu près également peuplées. A partir de la valeur de $J_{R5(cis)}$ l'angle de déformation a été estimé à environ 20° et la constante de Karplus $A \simeq 8,0$. Ces résultats, même approximatifs, ont permis une estimation de la structure de la bromo-4 cyclopenténone (tableau 13). En premier lieu, le comportement de J_{cis} suggère un angle de déformation plus important pour une substitution bromée en 4 que pour une substitution de chlore en 5. D'autre part, le couplage J_{trans} permet d'évaluer la population du conformère présentant un atome du brome équatorial à environ 0,3. Par ailleurs, le couplage $J_{34} = 2,4$ Hz est comparable à celui des trans bromo-5 chloro-4 (IV a) et trans dibromo-4,5 cyclopenténones (Va) (tableau 12).

En ce qui concerne la méthyl-4 cyclopenténone (tableau 13) l'examen de $J_{45(trans)}$ et J_{34} suggère une population de l'ordre de 0,5; l'erreur sur A et γ ayant un effet important dans ce domaine il n'est pas possible de préciser une tendance de ce substituant à adopter la conformation axiale ou équatoriale.

5.2.2 - Composés trans dihalogénés en 4 et 5

Dans les composés trans dihalogénés en 4 et 5 (tableau 12) les résultats relatifs à $^3J_{45}$, $^3J_{34}$, $^4J_{35}$ et $^5J_{24}$ et δ présentent un comportement cohérent; en effet la diminution de $^3J_{45}$ dans les séries IV, V et VI s'accompagne d'une augmentation de $^3J_{34}$, ces deux effets traduisant une participation croissante de la forme axiale; d'autre part, le couplage entre les protons 3 et 5 passe de 0,1 Hz à 0,3 et 0,4 Hz; cette variation ne résulte probablement pas d'un effet d'électronégativité des halogènes (35), elle doit être due à la parti-

cipation plus importante d'une structure diaxiale des substituants, caractérisée par un couplage $^4J_{\text{H}_\text{W}}$ (35, 81). D'autre part, une interprétation analogue peut être invoquée pour expliquer la présence (confirmée par double irradiation) d'un couplage $^5J_{\text{CH}_2(2)-\text{H}(5)}$ (fig. 17) alors que celui-ci est absent dans les $^3\text{alkylidène}$ cyclopenténones planes. De même, la diminution du couplage homoallylique $J_{\text{CH}_2(2)-\text{H}(4)}$ reflète l'importance décroissante d'une disposition $^3\text{C}-\text{H}_4$ sensiblement parallèle aux orbitales $2p_z$ de la double liaison (36) (tableau 12). Enfin l'accroissement de δ_4 et δ_5 reflèterait aussi l'augmentation de populations des positions équatoriales de ces protons. L'évaluation des pourcentages conformationnels est moins imprécise dans le domaine correspondant aux faibles valeurs de $^3J_{45\text{trans}}$ pour lequel la participation du couplage J_{ee} , peu sensible aux valeurs de φ et de A , est plus importante (fig. 16). On détermine par exemple $X_{EE} = 0,35 \pm 0,07$, $X_{EE} = 0,26 \pm 0,06$ et $X_{EE} = 0,18 \pm 0,04$ pour les composés IVa, b, Va, b et VIa, b respectivement.

5.2.3 - Composés trans chloro-5 alkyl-4

Dans la série des trans chloro-5 alkyl-4 cyclopenténones les populations des deux conformations restent voisines. On remarque cependant que J_{34} augmente et $J_{45\text{trans}}$ diminue avec l'encombrement du substituant alkyle.

alkyle	CH_3	C_2H_5	nC_3H_7	iC_3H_7	nC_4H_9
J_{34}	2,25	2,35	2,4	2,4	2,45
J_{45}	3,0	2,9	2,9	2,8	2,75

Ce comportement est explicable par une tendance des substituants à se placer en position axiale d'autant plus grande que leur encombrement est plus important; le calcul fournit des valeurs X_{EE} variant entre 0,6 et 0,5 environ.

5.2.4 - Composés cis chloro-5 alkyl-4

Dans les isomères cis disubstitués en 4 et 5 par alkyle et Cl, J_{34} et $J_{45\text{cis}}$ restent constants;

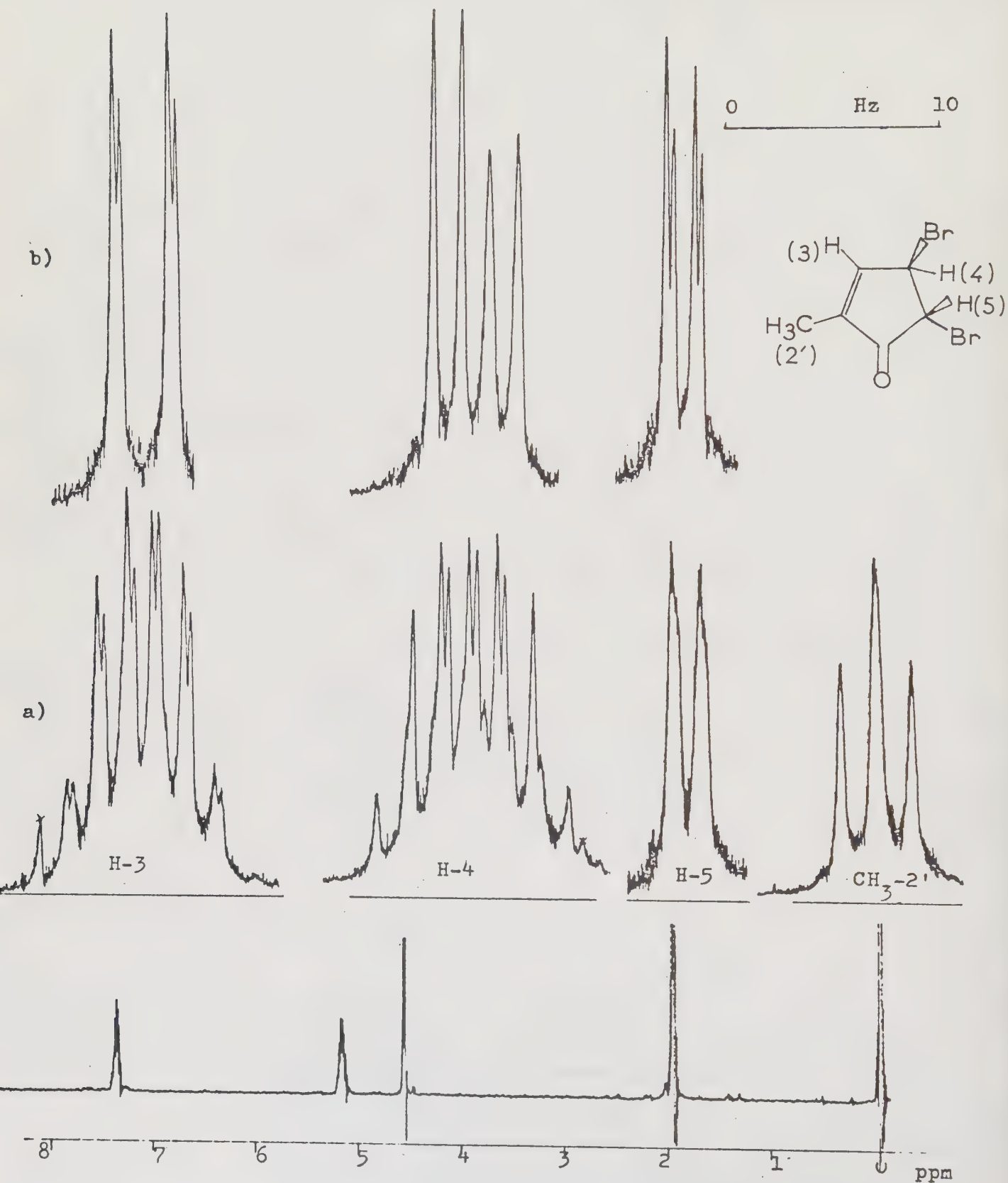


Fig. 17 - Spectres protoniques (100 MHz) de la méthyl-2 dibromo-4,5 trans cyclopenténone (VI a). Spectres en expansion d'échelle sans (a) et avec irradiation de CH₃ (b).

alkyle	CH ₃	C ₂ H ₅	nC ₃ H ₇	iC ₃ H ₇	nC ₄ H ₉
J ₃₄	2,7	2,75	2,8	2,75	2,7
J ₄₅	6,45	6,4	6,4	6,4	6,45

Ceci suggère que ni la déformation ni les populations conformationnelles ne varient dans la série; on aurait $X_{EA} = X_{AE} = 0,5$. Cette quasi égalité des populations conformationnelles n'est d'ailleurs pas surprenante si l'on considère que les substituants Cl et alkyle sont dans dispositions relatives analogues eq/ax ou ax/eq et que l'atome Cl en 5 ne semble pas imposer de préférence conformationnelle. Toutefois, les valeurs de $^3J_{45cis}$ et J_{34} suggèrent une déformation du cycle légèrement accrue par rapport au cas des chloro-5 et trans chloro-5 alkyl-4 cyclopenténones, ce qui pourrait s'expliquer notamment par des conditions stériques plus défavorables, les substituants étant maintenus en position gauche.

5.2.5 - Composés disubstitués en 5

Des informations sont fournies par les valeurs des couplages $^3J_{34}$ et $^4J_{24}$ (82, 35). L'équilibre conformationnel des composés chloro-5 diméthyl-4,5 (Id, Ie, IIId, IIe) peut être comparé à celui des dérivés disubstitués Ia, IIa en tenant compte de l'influence d'une substitution de CH₃ en 4 sur J_{34} et J_{3R} ; cette influence peut être estimée à environ -0,2 Hz sur la base des variations observées dans des thiocyclopenténones rigides (83). Les valeurs de J_{34} obtenues après corrections restent très voisines de celles des composés Ia ou IIa en ce qui concerne les structures trans CH₃/Cl; une faible perturbation de l'équilibre conformationnel serait cependant introduite par un substituant CH₃ en cis de Cl. Cette conclusion est étayée par l'examen du couplage $J_{H-C-CH_3(4)}$ qui passe de 7,4 Hz dans Id à 7,6 Hz dans Ie et de 7,3 Hz dans IIId à 7,5 Hz dans IIe; il a été montré en effet que ce couplage dépend de l'orientation du méthyle; il s'est révélé plus élevé pour une orientation axiale de CH₃ que pour une orientation équatoriale, dans différents cycles penta et hexagonaux (84, 85).

Dans le cas des composés trans dihalogéno-4,5 méthylés en 4 ou 5 (IIIc et IIId) on observe un couplage J_{34} de type $^4J_{H-C-C-C-H}$ (tableau 12). On remarque que les valeurs absolues de ces constantes sont analogues à celles des dérivés IV b, Vb, VIb; les contributions σ et π à ces couplages présentant une dépendance angulaire (86, 87), nos résultats suggèrent des structures conformationnelles voisines dans les deux types de composés. Ceci est confirmé dans le cas de IIId et VIb par l'existence de valeurs très proches des couplages homoallyliques.

5.2.6 - Effets de solvants sur les constantes de couplage

Des informations complémentaires sur l'équilibre conformationnel sont apportées par l'examen des effets de solvants sur les constantes de couplage. Alors que les couplages J_{23} ne sont pas perturbés et que J_{34} , J_{3R} , J_{24} , J_{2R} sont très peu influencés, la constante de couplage entre protons géminés $^2J_{4R}$ augmente algébriquement de CCl_4 à C_6H_6 ... elle passe de -19,9 à -19,5 pour I, de -20,0 à -19,6 pour Ia et de -19,5 à -19,0 pour Ig. Or on sait que les constantes J_{gem} dépendent de l'orientation des substituants par rapport au groupement CH_2 (88) et que, dans des cycles à 5 ou 6 atomes 2J est plus négatif pour un substituant Cl axial en α que pour un substituant équatorial (52, 89); même en tenant compte d'un effet intrinsèque du solvant sur J_{gem} (probablement faible en raison de l'orientation du moment dipolaire), nos résultats indiqueraient donc une participation plus importante de la structure Cl équatorial dans C_6H_6 . Ceci traduit un "effet de benzène" correspondant à une augmentation de la proportion de la forme la plus polaire (90).

Dans les composés dihalogénés IVa, IVb, Va $^3J_{trans}$ augmente de 2,2 à 2,45 et 2,6, 2,25 à 2,4 et 2,55; 1,8 à 1,9 et 2,1 Hz respectivement lorsqu'on passe de CCl_4 à C_6H_6 puis CH_3CN . Ce comportement est aussi en accord avec un accroissement de la concentration de la forme diéquatoriale, la plus polaire.

D'un point de vue général, le pourcentage de forme axiale dans les dérivés halogénés croît donc dans l'ordre $\text{Cl}_{(5)}$, $\text{Cl}_{(5)}-\text{Cl}_{(4)}$, $\text{Br}_{(5)}-\text{Cl}_{(4)}$, $\text{Br}_{(5)}-\text{Br}_{(4)}$; cet ordre de variation est qualitativement le même que dans les cyclopentanes (50) et indanes (80). Différents facteurs peuvent être à l'origine de ce comportement, parmi lesquels, la polarisabilité de la liaison C-X en α de C=O (91), le recouvrement des orbitales des paires libres, et les interactions stériques et dipole-dipole peuvent être invoqués. A cet égard remarquons que dans les cyclo-hexanones α -halogénées la conformation privilégiée est toujours celle dans laquelle les liaisons les plus polarisables C=O et C-X sont transoïdes (forme X axial) (91).

CONCLUSION

Différents arguments concernant les déplacements chimiques RMN et les constantes de couplage ainsi que des résultats infrarouge permettent de conclure à une déformation du squelette cyclopenténone sous l'influence des substituants. Cette déformation serait plus grande dans les isomères cis des chloro-5 alkyl-4 cyclopenténones que dans les isomères trans par exemple. Des pourcentages conformationnels estimés sur la base d'équations de type Kar plus ou par analyse plus qualitative de $^3J_{45}$ et $^3J_{34}$ traduisent les comportements suivants : les populations d'isomères axial et équatorial sont sensiblement identiques pour la chloro-5 cyclopenténone; l'introduction d'un second halogène X en 4 favorise la forme diaxiale et celle-ci croît de X = Cl à X = Br; la substitution en 4 cis par R = alkyle est associée à un équilibre équipondéré des conformations indépendant de la taille de R; par contre dans les isomères trans R a d'autant plus tendance à se placer en position axiale que son encombrement est plus grand. Ces résultats reflètent surtout les interactions entre groupements adjacents puisque les interactions 1,3 entre substituants de carbones sp_3 n'existent pas dans ces composés.

DEUXIEME PARTIE

STEREOCHIMIE DE CYCLES HEXAGONAUX APPARTENANT AUX SERIES DES SPIRANNES ET DES HEXOPYRANNOSES

Depuis une quinzaine d'années la RMN a fait considérablement progresser nos connaissances sur la stéréochimie des cycles à 6 atomes. Le succès des équations de Karplus, qui relie la constante de couplage $^3J_{H_1C_1C_2H_2}$ à l'angle dièdre formé par les plans $H_1C_1C_2$ et $C_1C_2H_2$, justifie pour une grande part le foisonnement des résultats obtenus dans ce domaine ; en effet, bien que discutées en ce qui concerne les valeurs de leurs coefficients, ces relations simples sont, quant à leur forme, amplement étayées expérimentalement et théoriquement.

Nous nous sommes proposé d'apporter une contribution à l'étude des cycles hexagonaux dans le domaine des composés d'intérêt biochimique : celui de dérivés spiranniques susceptibles d'activité pharmacologique et celui des sucres. Ces études permettent par ailleurs d'apporter des informations sur des phénomènes encore mal connus ; l'influence de substitutions geminées de type spirannique d'une part, la compétition entre l'effet anomère et différents types de substitutions d'autre part.

Dans le chapitre I figurent les résultats d'une étude stéréochimique des composés spiranniques dont l'un des noyaux est oxazolidinique et l'autre, soit cyclohexanique, soit pipéridinique. Dans le chapitre II, nous envisageons la stéréochimie de cycles oxygénés de la série de desoxy-6-L-hexopyranoses chlorosulfonylés.

CHAPITRE I

STEREOCHIMIE DE CYCLES A 6 ATOMES EN SERIE SPIRODECANE *

INTRODUCTION

Les conformations de composés spiranniques de type 1 et 2



ont été relativement peu étudiées (92 à 96), et les conclusions de nombreuses études de cyclohexanes et pipéridines substitués (2) ne leur sont pas applicables de façon simple. Les valeurs des enthalpies libres conformationnelles - ΔG°_x ($x_a \rightleftharpoons x_e$) associées à différents groupements substitués sur le cyclohexane (97) ne sont additives que dans le cas des cyclohexanes 1,4 disubstitués (98). Un arrangement 1,3 provoque une faible perte d'additivité (99). Si les deux substituants sont en position 1 et 2 l'interaction devient importante ; à fortiori la règle d'additivité ne s'applique pas dans le cas d'une disubstitution 1,1. Les données rassemblées dans le tableau suivant montrent que les valeurs ΔG° observées dans le cas d'une substitution géminée sont plus faibles que les valeurs attendues sur la base d'une additivité.

Substituants	- ΔG°_x	Enthalpies libres conformationnelles Kcal/mole		Réf
		estimées	observées	
CH_3 (1,7) : Cl (0,43		1,3	1,1	(100)
CH_3 (1,7) : CHO (1,35)		0,35	0,14	(101)
CH_3 (1,7) : OCH_3 (0,6)		1,1	0,3	(95)
CH_3 (1,7) : OH (0,52)		1,2	0,24	(102)
CH_2OH (1,4) : OH (0,52)		0,9	0,46	(95)

* Ce travail a été réalisé en collaboration avec M.G.REGNIER, Directeur du Département de Chimie Organique, Société Française de Recherche Médicale, Suresnes.

A cet égard, il est intéressant d'examiner les effets produits par une cyclisation conduisant à un motif du type spirannique. Les contraintes stériques mises en jeu sont en effet susceptibles de modifier l'équilibre conformationnel. Si la position équatoriale de CH_2 est la plus stable dans l'oxa-1 spiro - [4.5] décane (94) elle devient moins privilégiée dans l'oxa-1 spiro - [3.4] octane (92). L'équilibre conformationnel est susceptible d'être modifié si, dans le cycle à 5 atomes, on remplace un (ou deux) méthylènes par un hétéroatome:

Composé	$-\Delta G^\circ$	T°K	K	$X_e(\text{CH}_2)$	Réf.
	0,46	308	2,1	70 %	(94)
	0,28	328	1,5	60 %	(94)
	0,20	187	1,7	63 %	(95)

D'autre part, une substitution sur le cycle à 6 atomes, surtout en position 7, doit jouer un rôle important.

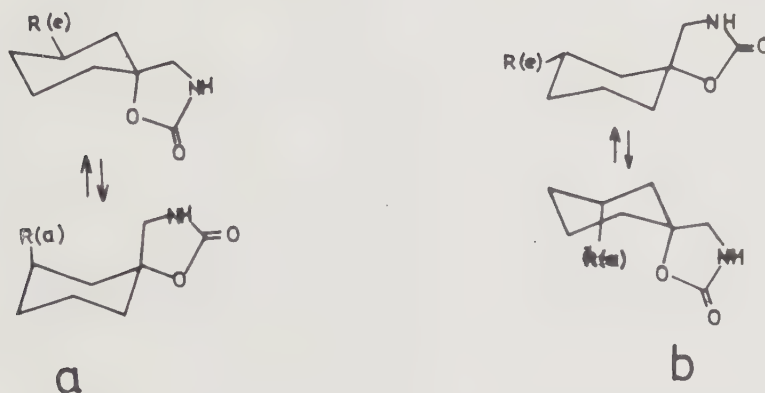
Les composés étudiés étant susceptibles de présenter une activité physiologique des études pharmacologiques ont été réalisées indépendamment (103, 104).

Nous envisageons, dans la première partie, le cas des (monocyclohexylspiro) - 5 oxazolidinones-2, et dans une seconde partie celui des (pipéridine - 4' spiro) - 5 oxazolidinones -2 et de leurs précurseurs pipéridiniques.

1 - CONFIGURATION ET CONFORMATION DES DERIVES DE L'OXAZOLIDINONE-2 AZA-3 SPIRO- [4.5] DECANE

Les (cyclohexane - spiro) - 5 oxazolidinones - 2 substituées en position 6,7 ou 8 ($R = \text{H}, \text{CH}_3, \text{Cl}$) ont été synthétisées par Regnier et Coll (103). Ces composés peuvent présenter, pour $R \neq \text{H}$, deux isomères de configuration (a et b). La forme a correspond à la configuration cis du groupement CH_2 de l'oxazolidinone par rapport au substituant du cyclohexane et la forme b correspond à la configuration trans.

Ces isomères sont eux-mêmes susceptibles de résulter d'un équilibre entre deux isomères de conformation.



Dans le cas des dérivés substitués en 6 et disubstitués en 7 et 9 il n'a été isolé qu'une seule fraction, alors que les composés substitués en 7 ou 8 présentent deux fractions, de caractéristiques physiques très différentes, qui ont été séparées (tableau 15).

1.1 - Résultats

Les spectres ont été enregistrés pour la plupart à 60 MHz (Varian A 60 A) ou éventuellement à 100 MHz (J N M 4 H 100 JEOL) sur des solutions de fractions molaires $c \approx 0,03$ à 0,1 dans CDCl_3 , C_6H_6 , $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$ ou $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$.

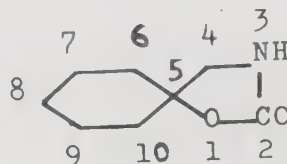
Les spectres des protons cyclohexaniques sont trop complexes pour être complètement analysés ; cependant des informations utiles peuvent être déduites des mesures relatives, au CH_2 de l'hétérocycle, au CH_3 substituant le noyau cyclohexanique, ainsi qu'au proton du carbone substitué. Les paramètres sont groupés dans le tableau 15.

N°	R.	F(°C)	Solvant	δ CH ₂ -4 (ppm)	J HN-CH (Hz)	δ CH ₃ (ppm)	J* CH ₃ -CH (Hz)	Isomè
(I)	H	104	CDCl ₃ C ₆ H ₆	3,31 2,85	0,9 0,9	- -	- -	- -
(II)	CH ₃ -8	174	CDCl ₃ C ₆ H ₆	3,30 2,56	0,7 0,7	0,93 0,80	(**) (**)	b
(III)	CH ₃ -8	118-120	CDCl ₃ C ₆ H ₆	3,32 2,72	0,7 0,8	0,93 0,81	(**) (**)	b
			CDCl ₃ C ₆ H ₆	3,41 2,81	0,9 0,9	0,92 0,65	5,6 5,2	a
(IV)	CH ₃ -7	118-120	CDCl ₃ C ₆ H ₆	3,32 2,70	$\approx 0,6(*)$ $\approx 0,6(*)$	0,90 0,70	6,0 6,2	a
(V)	CH ₃ -7	53-55	CDCl ₃ C ₆ H ₆	3,32 2,73	0,9 $\approx 0,6(*)$	0,91 0,70	6,0 6,2	a
			CDCl ₃ C ₆ H ₆	3,42 2,82	1,1 $\approx 0,6(*)$	1,01 0,70	(**) (**)	b
(VI)	di-CH ₃ -7,9	120	CDCl ₃ C ₆ H ₆	3,28 2,77	$\approx 0,5(*)$ $\approx 0,5(*)$	0,92 0,71	6,0 6,3	a
(VII)	CH ₃ -6	107	CDCl ₃ C ₆ H ₆	3,48-3,19 3,04-2,75	(**) (**)	1,00 0,87	(**) (**)	b
(VIII)	Cl-6	150	CDCl ₃ C ₆ H ₆	3,72-3,27 3,02-2,47	$\approx 1,0$ (**)	- -	- -	b

(*) Couplage apparent

(**) Structure non résolue

Tableau 15 - Constantes physiques et paramètres R.M.N. relatifs
à des oxa-1 oxo-2 aza-3 spiro - [4.5] décane.



1.2 - Discussion des spectres

1.2.1 - Spectres du motif CH₂ de l'hétérocycle

Les protons méthyléniques de l'oxazolidinone résonnent vers les champs plus faibles que les protons cyclohexaniques. Dans les spectres des composés (I), (II) (IV) et (VI) (figure 18 a) la présence d'une seule raie faiblement dédoublée a été observée. Par effet de solvant et changement de fréquence, il a été montré que ce dédoublement, de l'ordre de 1 Hz, résulte d'un couplage $J_{\text{H-N-C-H}}$ et non de l'existence éventuelle de deux formes. Ces composés présentent un isomère de configuration unique.

Par contre, les fractions (III) et (V) (figure 18 b) comportent deux raies CH₂ (elles-mêmes dédoublées, $J \approx 1$ Hz). La comparaison des spectres à 60 et 100 MHz et l'étude du spectre relatif au substituant CH₃ confirment qu'il s'agit des deux isomères de configuration présents dans les proportions respectives de 40 % pour la configuration de type (II) et (IV) et 60 % pour l'autre configuration. En effet, le déplacement chimique des protons méthyléniques des fractions ne contenant qu'un isomère de configuration se situent (comme ceux des fractions de III et V présentes à 40 %) vers 3,3 ppm alors que les méthylènes des isomères d'abondance 60% résonnent à 3,4 ppm. Ce comportement est vraisemblablement en rapport avec la position axiale ou équatoriale de CH₂. Notons que par ailleurs la présence et la proportion des deux isomères ont été confirmées par chromatographie gazeuse.

1.2.2 - Spectres du motif CH₃ du noyau cyclohexanique

Le groupement méthyle, résonne vers 1 ppm, il est couplé au proton porté par le même carbone. L'intervention de rapports $\Delta\nu/J$ relativement faibles, dans les systèmes constitués par CH₃-CH et les protons cycliques voisins, est responsable de raies larges de structure mal résolue; ceci est le cas des composés (II), (IIIb), (Vb) et (VII) (figure 18 a).

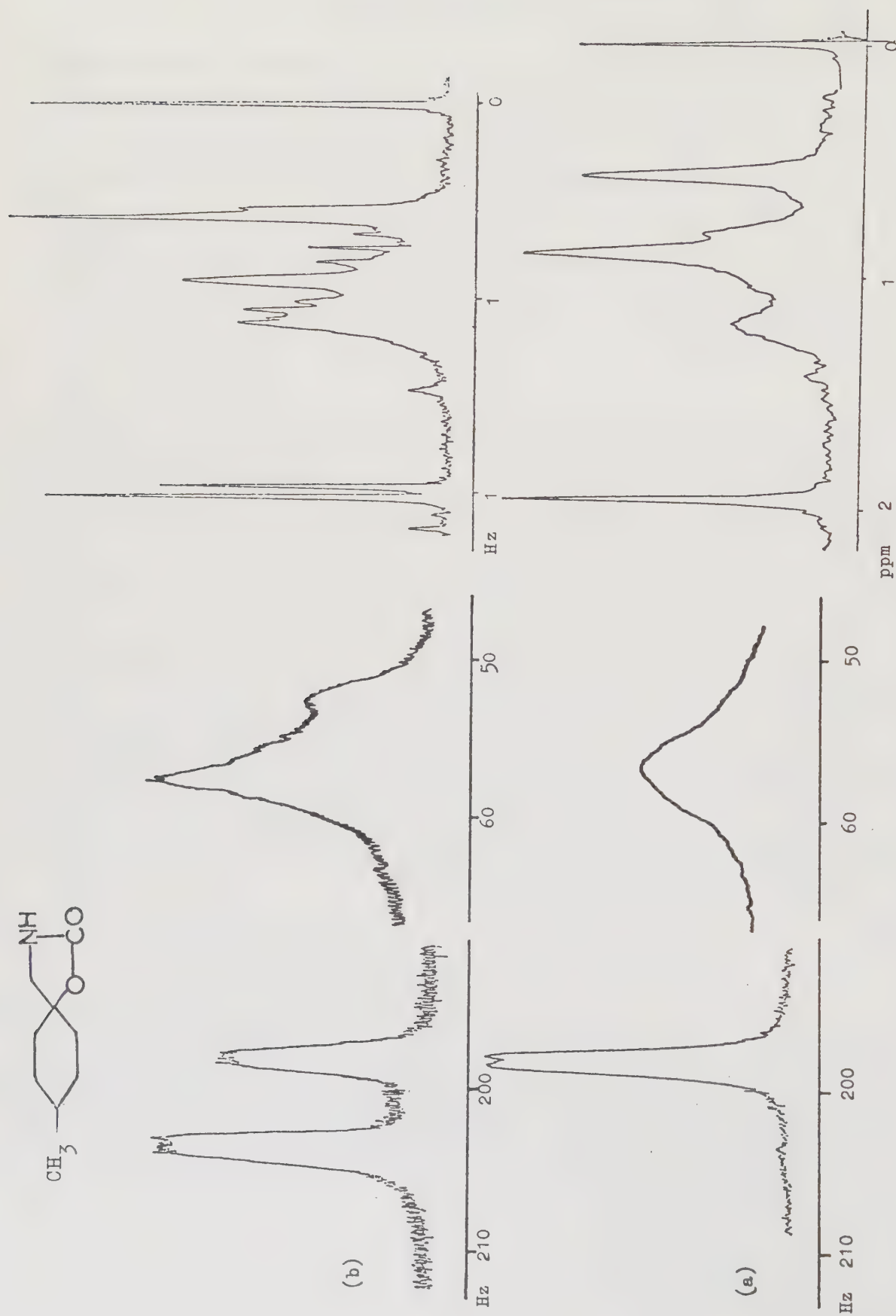


Fig. 18 - Spectres protoniques (60 MHz) de l'oxa-1 oxo-2 aza-3 méthyl-8 spiro 4,5 décanes. a) Isomère unique (II); b) Mélange des isomères a et b (III).

Par contre, aux radicaux CH_3 des isomères (IIIa), (IV), (Va) et (VI) correspondent des doublets séparés par 5,6 à 6,3 Hz. Dans la mesure où les déplacements chimiques dans le noyau cyclohexane sont surtout influencés par l'anisotropie des liaisons C - C, nous pouvons tenter une comparaison avec les diméthylcyclohexanes (105,106). Des structures CH_3 mal résolues caractériseraient une disposition des liaisons C - C trans-1.2 et trans-1.4 alors que les doublets seraient résolus pour les autres isomères. Dans cette hypothèse les composés (II), (III b) et (VII) seraient trans et adopteraient de préférence une conformation diéquatoriale des groupements CH_3 et CH_2 ; par contre, l'isomère (III a) serait cis et pourrait être mobile.

Par analogie, (tableau 15) les composés (IV) et (Va) seraient cis-1.3 probablement diéquatoriaux et l'isomère (Vb) serait trans. Pour des raisons techniques (faible solubilité des composés) les expériences à basse température n'ont pu être réalisées au-dessous de 223°K ; à cette température les spectres des isomères de conformation ne sont pas séparés, ce qui ne permet pas de contrôler les interprétations avancées.

1.2.3 - Spectre du proton lié au carbone substitué

La présence d'un atome de chlore sur le noyau cyclohexanique (composé VIII) déplace la résonance du proton porté par le carbone substitué, vers les champs faibles (figure 19) et permet une analyse partielle du motif correspondant. Le spectre de ce proton peut être considéré comme la partie X d'un système ABX. Pour une solution dans CDCl_3 , cette partie fournit $(J_{AX} + J_{BX}) = 15,6 \text{ Hz}$. Même en se limitant à ce résultat, on peut dire qu'une valeur aussi élevée fait nécessairement appel à un couplage de type ax - ax, ce qui impose une disposition équatoriale de Cl.

La partie AB du spectre étant fortement couplée et compliquée par la présence des spins voisins, les distances entre les raies des doublets X (tableau 16) ne permettent pas de déterminer les couplages individuels.

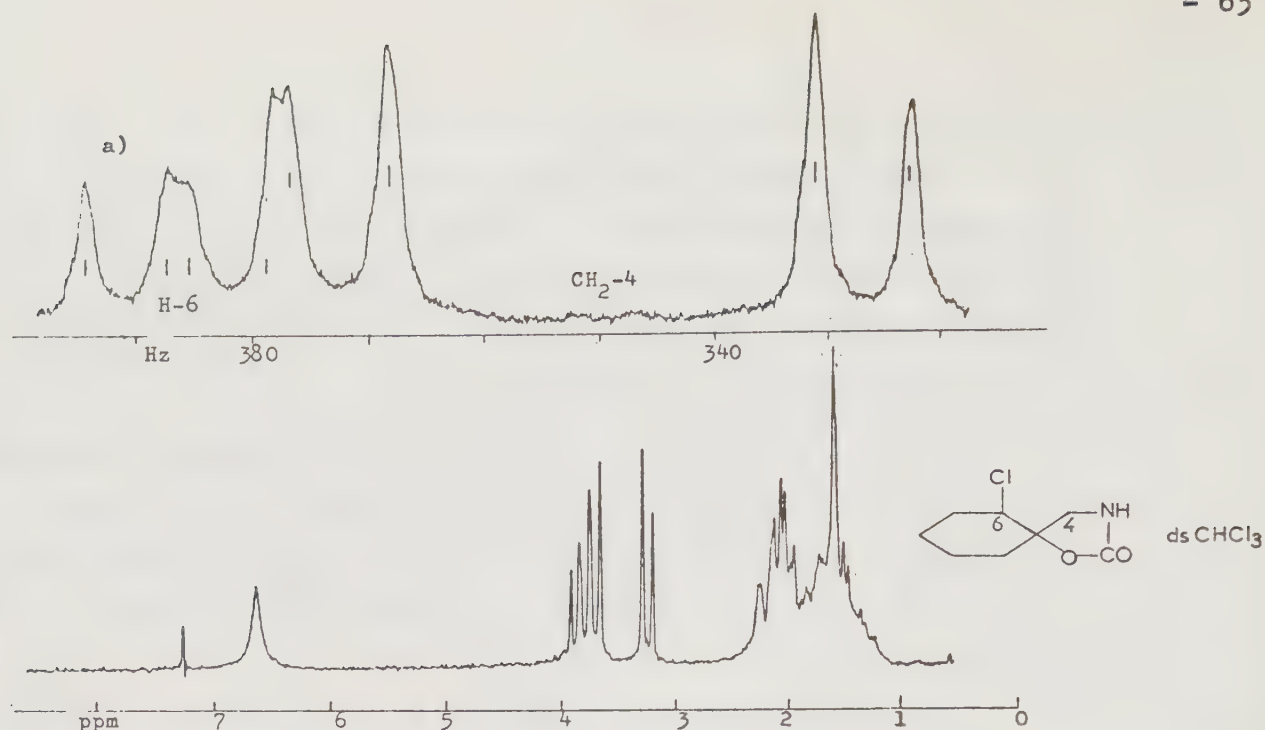


Fig. 19 - Spectres protoniques (100 MHz) du composé VIII. a) Spectre en expansion d'échelle des protons méthyléniques hétérocycliques en 4 et du proton 6.

Solvant	Fréquence MHz	δ_X ppm	$J_{AX} + J_{BX}$ Hz	J^*_{AX} Hz	J^*_{BX} Hz
CHCl ₃	60	3,88	15,6	7,0	8,6
CHCl ₃	100	3,87	15,5	6,5	9,0
C ₆ H ₆	60	3,08	15,6	4,6	11,0

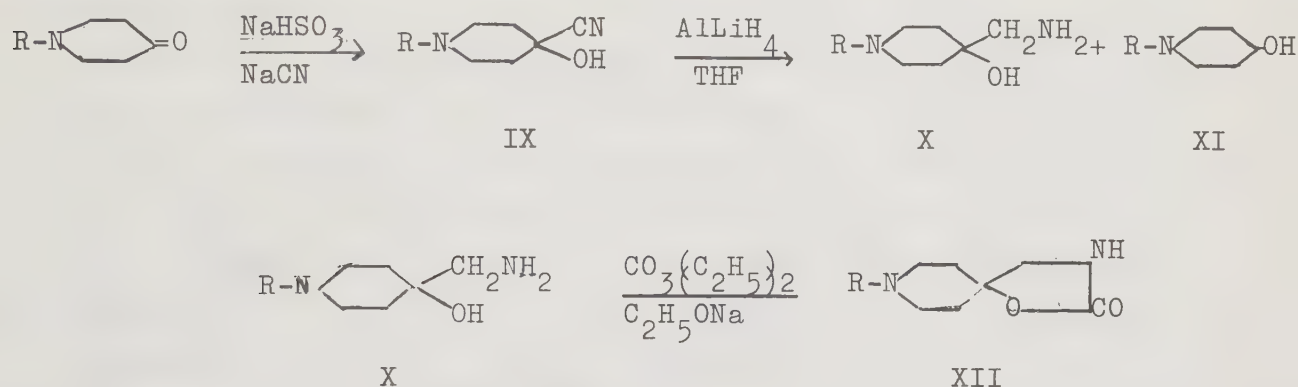
* couplage apparent

Tableau 16 - Paramètres R.M.N. des protons 6 et 7 de l'oxa-1 oxo-2 aza-3 chloro-6 spiro[4.5]décane (VIII).

Nous avons tenté, en modifiant la fréquence d'étude, et surtout par effet de solvants, d'augmenter le rapport $(\nu_A - \nu_B) / J_{AB}$. Pour une solution dans le benzène, les couplages apparents sont voisins de 4,6 et 11,0 Hz ; ces valeurs sont probablement assez proches des constantes de couplage réelles. Les seules structures pouvant être caractérisées par ces paramètres sont du type CH₂ / Cl trans- diéquatoriaux et CH₂/Cl cis avec CH₂ axial et Cl équatorial. Eu égard aux interactions mises en jeu, une géométrie trans-diéquatoriale semble la plus probable. D'autre part, les valeurs des couplages J_{ax-ax} et J_{ax-eq} , qui impliquent un proton voisin d'un atome de chlore, étant de l'ordre de 12 et 4 Hz respectivement (107), l'observation de $J_{AX} \approx 11$ Hz et $J_{BX} \approx 4,6$ Hz exige une très forte prédominance de la conformation caractérisée par CH₂ et Cl équatoriaux.

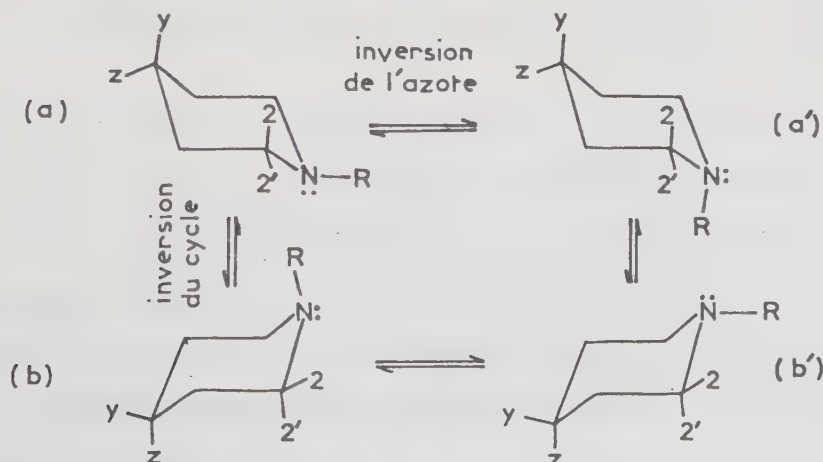
2 - CONFORMATION DES DERIVES DE L'OXAZOLIDINONE-2 SPIRO-[4.5] DECANE ET DE LEURS PRECURSEURS PIPERIDINIQUES

Les (pipéridine-4'spiro)-5 oxazolidinones-2 ont été synthétisées par Regnier et Coll (104) : les N-alkyl pipéridinones ont été transformées en cyanhydrines IX, lesquelles conduisent aux amino alcools X et pipéridinols XI. Les amino alcools X sont cyclisés en oxazolidinones XII. Le substituant des produits actifs est $R = CH_2 CH_2 C_6 H_5$; toutefois l'étude comparative de composés comportant $R = H$ et CH_3 a été envisagée.



Nous avons examiné la structure et la stéréochimie des hétérocycles de type IX, X, XI et XII.

Dans la pipéridine et ses dérivés, deux processus distincts peuvent avoir lieu : l'inversion de l'azote et l'inversion du cycle. Les composés pipéridiniques substitués en 4 sont donc susceptibles d'exister sous quatre conformations.



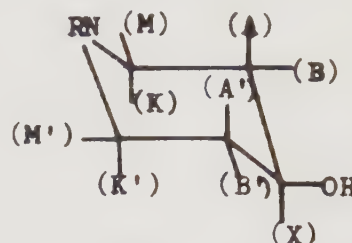
Il est toutefois probable que la participation des structures b et a', dans lesquelles R ($\neq H$) est axial, reste nulle ou peu importante (108, 109).

2.1 Partie expérimentale

Les spectres ont été enregistrés à 60 MHz (Varian A60A) et à 100 MHz (Varian HA-100) en solution dans le chloroforme. Une étude en fonction de la température a été réalisée dans le même solvant ($T = 209,5^\circ\text{K}$). Le composé spirannique (XII) ($R = \text{CH}_3$) a aussi été examiné en solution dans 1,2 dichlorohexafluoropropane (140 à 210°K)

2.2 Analyse des spectres

Les protons cycliques du pipéridinol substitué (XI) conduisent à un spectre de type AA' B B' K K' M M'X dont l'aspect est représenté sur la figure 20. La résonance du proton situé sur le carbone porteur de l'hydroxyle (C_4) est la plus déplacée vers les champs faibles. Les protons situés sur les carbones voisins de l'azote (C_2 et C_6) résonnent vers les champs plus faibles que les protons voisins de l'hydroxyle (C_3 et C_5). Le spectre du motif CH_2CH_2 (C_6H_5), de type A A' B B' ($\delta_A = 2,80$ ppm, $\delta_B = 2,62$ ppm et $N = J_{AB} + J_{A'B} = 18,2$ Hz), a pu être isolé du reste du spectre.



Une analyse partielle de l'ensemble du spectre est réalisable:

- Les transitions relatives au proton 4 peuvent être considérées comme la partie X d'un système A A' B B' X, car les protons A et B sont faiblement couplés à K et M [$(\nu_A - \nu_K) \gg J_{AK}$, $(\nu_A - \nu_M) \gg J_{AM}$, $(\nu_B - \nu_K) \gg J_{BK}$ et $(\nu_B - \nu_M) \gg J_{BM}$] et les couplages à travers quatre liaisons sont nuls ou négligeables.

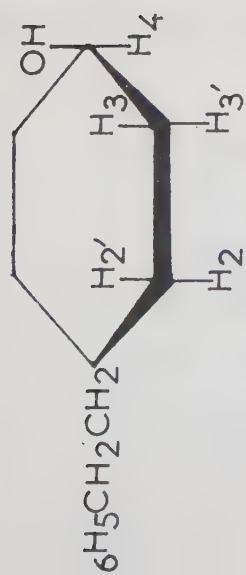
- Le spectre A A' B B' K K' M M'X se simplifie en ABKMX compte tenu de la symétrie moléculaire et de la propriété $^nJ \simeq 0$ ($n \geq 4$). La partie ABKM est une superposition de deux sous-spectres abkm correspondant aux états de spin $+\frac{1}{2}$ et $-\frac{1}{2}$ de X. K et M n'étant pas couplés à X, les transitions des deux spectres sont superposées sur la partie km. Les parties ab, par contre, sont séparées et les déplacements chimiques effectifs sont :

$$\nu'_a = (\nu_a + \frac{1}{2} J_{AX})$$

$$\nu''_a = (\nu_a - \frac{1}{2} J_{AX})$$

$$\nu'_b = (\nu_b + \frac{1}{2} J_{BX})$$

$$\nu''_b = (\nu_b - \frac{1}{2} J_{BX})$$



$$J_{34} = 9,1 \text{ Hz}$$

$$J_{3'4'} = 3,3 \text{ Hz}$$

4

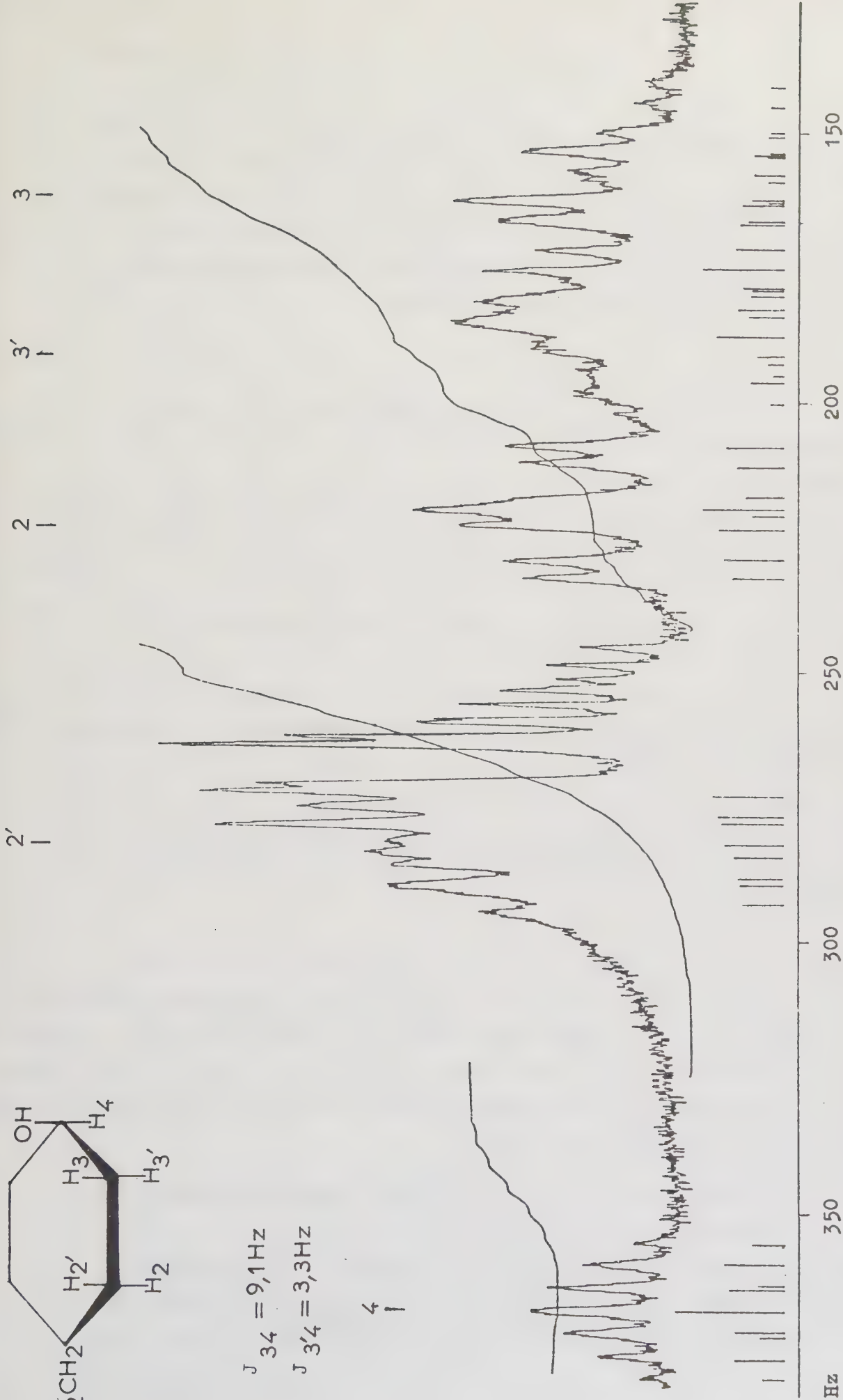
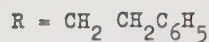
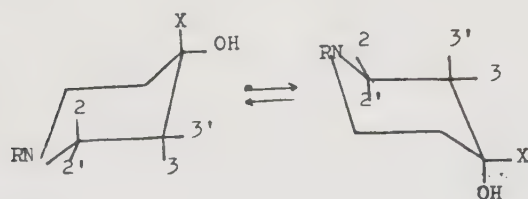


Fig. 20 - Spectres expérimental et théorique en expansion d'échelle du N-phénéthyl pipéridinol (IX).

Soulignons que cette analyse ABKMX concerne le seul motif ABKM (H - 2.2'.3.3') et que la partie X (H-4) est fictive. Les valeurs obtenues figurent dans le tableau 17. A partir des paramètres concernant les noyaux A, B et X le spectre théorique A A' B B' X a été calculé : la partie X ainsi déterminée est en accord avec le spectre observé (figure 20).

N°	δ_2	$\delta_{2'}$	δ_3	$\delta_{3'}$	$J_{22'}$	$J_{33'}$	J_{23}	$J_{2'3'}$	$J_{23'}$	$J_{2'3}$
IX	2,46	2,80	1,90	2,11	11,8	12,8	8,8	5,6	3,5	3,9
X	entre 2,35 et 2,60		1,7	1,7						
XI	2,21	2,83	1,61	1,89	11,5	12,5	9,7	5,1	3,0	3,7
									$\delta_4 = 3,68$ $J_{34} = 9,1$ $J_{3'4} = 3,3$	
XII	2,6	2,6	1,99	1,80	/	13,3	4,4	9,0	3,8	3,3

Tableau 17 Déplacements chimiques (en ppm) et constantes de couplage (en Hertz) des dérivés pipéridiniques en solution dans $CDCl_3$.



3- proton cis par rapport à OH

3'-proton trans par rapport à OH

Le spectre des protons cycliques des cyanhydrines substituées (IX) est du type AA' BB' MM' XX' simplifiable par symétrie en ABMX. L'analyse de la structure $R = CH_3$ a permis d'isoler la partie CH_2CH_2 du motif phénéthyle, ce qui rend le spectre partiellement analysable. Les paramètres obtenus sont donnés dans le tableau 17.

Le remplacement de $C \equiv N$ par CH_2NH_2 (composé X) rapproche les déplacements chimiques δ_3 et $\delta_{3'}$, d'une part, δ_2 et $\delta_{2'}$, d'autre part, ce qui, joint à la superposition du motif CH_2CH_2 (C_6H_5), rend difficile le calcul des paramètres. Dans le tableau ne sont données que des valeurs estimées des déplacements.

En ce qui concerne les spirodécanes XII, les déplacements chimiques des protons 2 et 2' ainsi que 3 et 3' étant très voisins, l'analyse devient compliquée. L'allure du motif associé aux protons 2 et 2' a pu néanmoins être exploitée en se basant sur le spectre du composé substitué par $R = CH_3$. Les résultats d'une analyse approchée sont donnés dans le tableau 17. Par ailleurs, les protons méthyléniques du cycle pentagonal résonnent à : 3,30 ppm ($R = H$), 3,31 ppm ($R = CH_3$), et 3,29 ppm ($R = CH_2CH_2C_6H_5$).

2.3 - Analyse conformationnelle

Soit x_E et x_A les fractions molaires des conformations dans lesquelles OH est respectivement équatorial et axial : Les couplages observés dans le cas du pipéridinol ($X = H$) sont de la forme :

$$J_{34} = x_E J_{3a4a} + x_A J_{3e4e} \quad (1)$$

$$J_{3'4} = x_E J_{3e4a} + x_A J_{3a4e}$$

Le calcul de x nécessite la connaissance de J_{aa} , J_{ee} et J_{ae} . Des valeurs approchées de J_{3a4a} peuvent être postulées en tenant compte de travaux relatifs à des hydroxy-4 pipéridinols substitués par des méthyles ou phényles (120): $J_{aa} = 11,2$ Hz, $J_{ee} = 2,5$ Hz. Sur cette base nous évaluons (à 10% près) la fraction molaire de structure (XI) OH équatorial à $x = 0,75$ soit $K = 3$.

Des équations analogues à (1) sont vérifiées par J_{23} et $J_{2'3'}$:

$$J_{23} = x_E J_{2a3a} + x_A J_{2e3e} \quad (2)$$

$$J_{2'3'} = x_E J_{2e3e} + x_A J_{2a3a}.$$

Les valeurs des couplages observés corroborent qualitativement le résultat obtenu à partir de J_{34} et $J_{3'4}$.

Dans le cas de la cyanhydrine (IX), où H4 est remplacé par $C \equiv N$, les couplages J_{23} et $J_{2'3'}$ vérifient une équation de type (2) ; leurs valeurs traduisent une différence de population des conformations a et b moins importante que dans le composé (XI) ; x peut être estimé à environ 0,65. Ces résultats sont en accord avec l'ordre des énergies libres

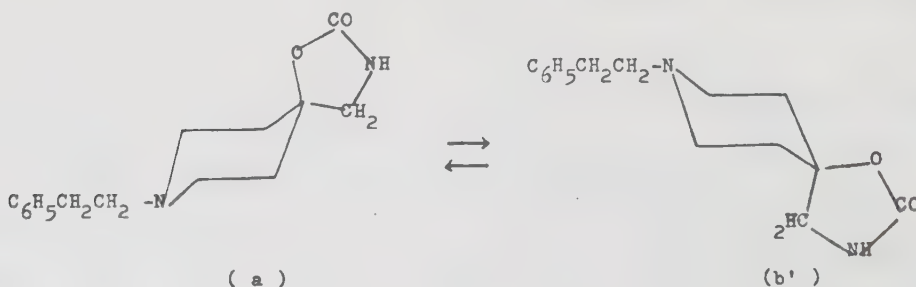
de conformations proposées pour OH : 0,78 Kcal/mole et $C\equiv N$: 0,15 Kcal/mole (111,112). D'autre part, l'étude infrarouge dans CS_2 corrobore qualitativement le phénomène : composé (XI), OH équatorial : $\nu_{OH} \text{ (libre)} = 3568 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{OH} = 1075 \text{ cm}^{-1}$ (T = 41 %) ; OH axial : $\nu_{OH} = 3574 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{OH} = 980 \text{ cm}^{-1}$ (T = 11 %) ; composé (IX), OH équatorial : $\nu_{OH} = 3612 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{OH} = 1063 \text{ cm}^{-1}$ (T = 45 %) ; OH axial : $\nu_{OH} = 3622 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{OH} = 980 \text{ cm}^{-1}$ (T = 13 %)

Une étude en fonction de la température a été tentée, cependant en raison de la solubilité médiocre, les expériences n'ont pas pu être poursuivies à température suffisamment basse.

Dans le cas de l'aminoalcool (X), on peut s'attendre à ce que le groupement CH_2NH_2 relativement volumineux ait une préférence conformationnelle équatoriale plus importante que celle de OH. La comparaison de l'aspect général des spectres de ce composé et des spectres du cyanhydrine ainsi que les valeurs de déplacements chimiques (tableau 17) semblent indiquer une participation prépondérante de la conformation dans laquelle CH_2NH_2 est équatorial.

En ce qui concerne les spirodécanes (XII), notons que δ_{CH_2} varie peu en fonction de la substitution et se situe vers 3,3 ppm. Or dans les oxa-1 oxo-2 aza-3 spiro-(4.5) décanes méthylés en 7 ou 8 nous avons montré qu'une disposition équatoriale de CH_2 est caractérisée par $\delta = 3,32 \text{ ppm}$ alors que la participation d'une structure CH_2 axiale est associée à un déplacement chimique $\delta = 3,41 \text{ ppm}$ (tableau 15). Ces résultats suggèrent une prédominance de la conformation CH_2 équatorial du composé (XII).

Une étude en fonction de la température fait apparaître aux environs de 160°K un élargissement des signaux probablement associé au processus d'inversion $a \rightleftharpoons b'$



D'autre part, en utilisant les équations relatives aux constantes de couplage pondérées (eq. 2), les valeurs citées dans le tableau 17 permettent une estimation de la population conformationnelle. En effet, dans la diméthyl-2,6 pipéridine cis, où les deux méthyles adoptent vraisemblablement une disposition diéquatoriale (113), les couplages individuels sont $J_{2a3a} = 10,6 \pm 0,2$, et $J_{2a3e} = 1,9 \pm 0,2$; dans l'isomère trans on mesure $J_{2e3e} = 2,6 \pm 0,6$, $J_{2e3a} = 4,5 \pm 0,6$ Hz. (109). En négligeant l'effet de CH_3 , on peut utiliser ces valeurs pour déduire une population de la conformation C-O équatoriale d'environ 0,2. La structure CH_2 - équatorial est donc favorisée. Des résultats analogues ont été obtenus pour les oxa-1, oxa-1 oxo-2 et dioxo-1,3 oxo-2 spiro [4.5] décane (94, 95) ainsi que pour les dérivés de l'oxa-1 oxo-2 aza-3 spiro [4.5] décane de structure II, IV, VI, VII et VIII (tableau 15).

CONCLUSION

L'étude pharmacologique du composé (XII)  $R=CH_2CH_2C^6H_5$ a révélé que celui-ci possède une activité analgésique supérieure à celle du pyramidon et une activité antiinflammatoire supérieure à celle de la phénylbutazone. En outre, ce composé possède d'excellentes propriétés bronchodilatatrices et antitussives (104). Diverses données RMN, en particulier le déplacement chimique des protons méthyléniques du cycle pentagonal et les constantes de couplage $^3J_{HH}$ nous permettent de conclure à une conformation privilégiée de ce composé, caractérisée par une disposition équatoriale du groupement CH_2 du cycle oxazolidinique. D'autre part, l'encombrement stérique d'un groupement phénéthyle est tel que sa position équatoriale devrait être favorisée.

Dans les cas des (méthylcyclohexane spiro) - 5 oxazolidinones - 2 l'examen des spectres du groupement méthyle du noyau cyclohexanique et des protons méthyléniques de l'hétérocycle conduit à l'identification et au dosage des isomères de configuration. Le composé méthylé en 8 (II -III) présente deux isomères de configuration : la configuration $CH_3 \cdot CH_2$ trans (II b) se présente sous une seule conformation diéquatoriale. Par contre l'isomère cis (III a) est vraisemblablement mobile ($ea \rightleftharpoons ae$). Des conclusions

analogues sont obtenues pour le composé méthylé en 7 (IV-V) : la configuration cis (IVa) serait rigide (CH_3 , CH_2 diéquatoriaux), l'isomère trans (Vb) se trouvant en échange conformationnel. Dans le cas des composés méthylé et chloré en 6 (VII et VIII) un seul isomère de configuration a pu être isolé et l'analyse des résultats conduit à envisager une structure exclusivement transdiéquatoriale.

L'ensemble de ces résultats fait ressortir l'importance relative de la préférence équatoriale du groupement méthylé. Des considérations analogues à celles invoquées dans les discussions de l'effet anomère (114) laissent prévoir des interactions entre paires libres très défavorables pour une structure VIII cis de type $\text{Cl} \sim \text{O}$ diéquatoriaux. De tels effets peuvent peut-être intervenir en tant que facteurs d'instabilité de la forme cis.

CHAPITRE II

STEREOCHIMIE DE DESOXY-6-L-HEXOPYRANNOSES CHLORO.SULFONYLES*

INTRODUCTION

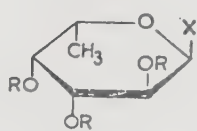
Contrairement au cas des dérivés cyclohexaniques dans lesquels un substituant à tendance à se placer en position équatoriale ($-\Delta G^\circ > 0$) (97) de nombreux dérivés hétérocycliques substitués sur le carbone 1, par un groupement polaire, adoptent préférentiellement une conformation caractérisée par une disposition axiale du substituant. Ce phénomène attribuable aux interactions entre atomes non liés est dit "effet anomère (114 à 116). Les facteurs susceptibles de contribuer à l'effet anomère sont difficiles à estimer; on invoque notamment : les interactions dipôle-dipôle soit entre atomes (117), soit entre liaisons (118), soit entre orbitales des paires libres (114), la solvatation ou les liaisons hydrogènes ainsi que la déformation par rapport à la structure chaise. De nombreuses études d'halogénures pentopyrannosiques ont montré que dans la conformation préférentielle l'atome d'halogène se trouve en position axiale (119 à 124). En règle quasi générale, la conformation des dérivés pentopyrannosiques est fortement influencée par l'effet anomère : l'halogène a tendance à se placer en position axiale même si ceci impose que tous les autres substituants soient axiaux, ce qui est à priori une situation défavorable du point de vue stérique et énergétique. Ainsi, les chlorures de tri-O-acétyl-2,3,4 et de tri-O-chlorosulfonyl-2,3,4- β -D-xylopyrannosyle (123 à 124) adoptent une conformation totalement axiale.

Par contre en série hexopyrannosique, le groupement méthyle en position 5 présente une forte préférence pour la conformation équatoriale.

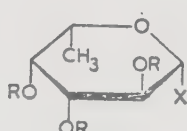
Ce travail a été réalisé en collaboration avec M. le Professeur P. SINAÏ et M. J.R. POUGNY (Laboratoire de Biochimie Structurale, Université d'Orléans).

Ceci entraîne une compétition avec l'effet anomère dans les hexopyranoses de la série β qui devient thermodynamiquement instable par rapport à la série α . Cette compétition peut résulter soit en une conformation équatoriale du substituant 1 en dépit de l'effet anomère, soit en une déformation de la structure. La première éventualité est probable pour un substituant méthoxy caractérisé par une faible exigence anomère. Dans les L-hexopyranosides de méthyle par exemple, le groupement méthoxyle qui se situe normalement en position axiale dans l'anomère α devient équatorial en série β (125). Les substituants halogénés qui possèdent des effets anomères plus importants ont été peu étudiés, cependant il a été montré que dans les bromures de D-hexopyrannosyle, le brome se place en position équatoriale (126). disposition et la nature de l'ensemble des substituants étant susceptibles de modifier de façon importante le diagramme énergétique, des déformations de la structure peuvent intervenir en raison notamment d'interactions syn-diaxiales défavorables. De telles déformations ont été suggérées dans la littérature (116, 127) cependant à notre connaissance aucune étude des halogénés de la série instable n'a été suffisamment complète pour apporter des preuves expérimentales dans ce sens. Ces difficultés sont généralement associées au fait que les analyses spectrales restent limitées le plus souvent à une partie du système.

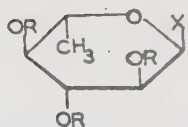
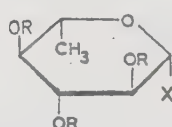
Nous nous sommes donc proposé d'étudier la structure des chlorures de tri-O-chlorosulfonyl-2,3,4-L-hexopyrannosyle de configuration α -fuco (I), β -fuco (VII), β -chinovo (V) et d'un dérivé rhamno (III).

 α -fuco

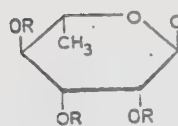
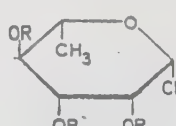
I X = Cl

II X = OCH₃ β -fuco

VII X = Cl

VIII X = OCH₃ α -chinovoIV X = OCH₃ β -chinovo

V X = Cl

VI X = OCH₃ α -rhamno β -rhamno

1 - PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres ont été réalisés à 60 MHz (Varian A 60 A) et à 100 MHz (Varian XL 100-12). Des expériences ont aussi été effectuées à 250 MHz (CAMECA). Dans les cas de grande dilution (V) des spectres ont été réalisés par transformation de Fourier à 100 MHz.

Les composés sont étudiés en solution dans CDCl_3 et éventuellement C_6D_6 (fraction molaire inférieure à 0,03). Les déplacements chimiques sont repérés par rapport au tétraméthylsilane interne.

Les paramètres spectraux ont été obtenus en adoptant les étapes suivantes : 1) analyse des systèmes à quatre spins obtenus (abstraction faite de CH_3) par découplage des protons H-5, H-4 ou H-1 lorsque l'un de ceux-ci est suffisamment séparé des autres; 2) calcul itératif des spectres théoriques à 5 spins correspondants; 3) nouveau calcul du spectre total incluant le méthyle, au moyen du programme LAME. Cette démarche est rendue nécessaire par la complexité des spectres et par le prix de revient des calculs sur machine. Les programmes LAOCOON III (66) et LAME (128) ont été utilisés sur calculatrice IBM.

2 - ANALYSE DES SPECTRES ET ATTRIBUTION DES SIGNAUX

Les spectres, de type général ABCDEX_3 , présentent des allures complexes. L'irradiation du motif CH_3 transforme le spectre en un système à 5 spins ABCDE. La résonance du proton situé sur le carbone en 5 porteur du groupement CH_3 est toujours déplacée vers les champs forts. Ceci permet de localiser, par double irradiation, le spectre du proton en 4. De même les transitions du proton anomère sont, dans certains cas, situées vers les champs faibles, ce qui donne accès par double résonance à la position du proton en 2.

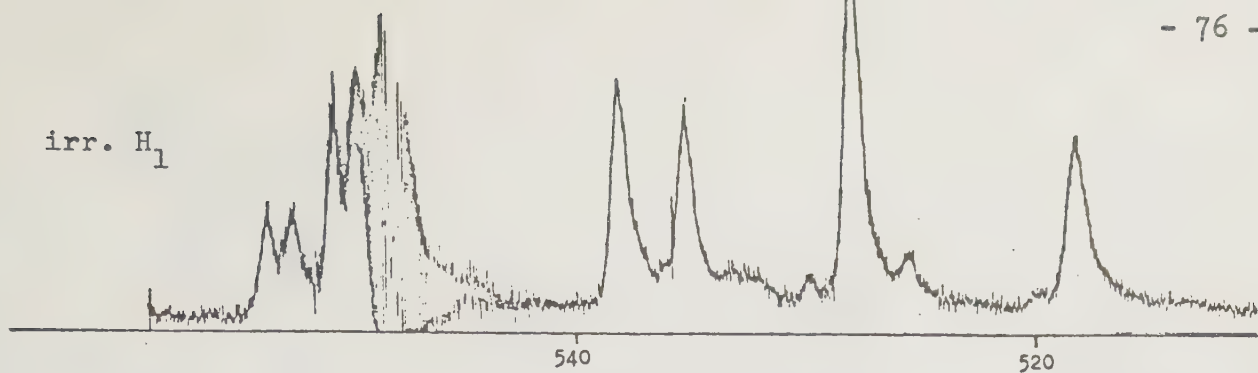
Les spectres des composés IV (fig. 24) et VII (fig. 27) étant moyennement couplés des paramètres spectraux approchés ont pu être extraits directement du spectre non irradié et améliorés ensuite par analyse théorique. L'attribution du proton en 4 ayant été réalisée à partir de l'irradiation de H_5 , les paramètres des autres protons ont été affectés sur la base des couplages.

Pour les composés III (fig. 23) et VIII (fig. 28) un système ABM

résulte de l'irradiation du proton 5, la partie spectrale ABM est d'allure trompeusement simple; plusieurs sous-spectres peuvent cependant être identifiés ce qui permet l'obtention des paramètres K, L, M, N (129) et donc en principe l'analyse rigoureuse du système; cette analyse est confirmée par double résonance puisque l'irradiation du motif M à champ faible perturbe un couplage J_{AM} dans la partie AB (J_{BM} faible). Cependant les constantes de couplage étant très sensibles aux valeurs de K, L, M, N, une analyse itérative s'est révélée nécessaire. Remarquons que les expériences de double irradiation permettent une attribution spectrale inambigüe puisque, H_5 du composé VIII étant identifié par son couplage avec CH_3 , son irradiation localise H_4 ; l'irradiation de ce dernier identifie H_3 dans la partie AB. La valeur de J_{AB} permet d'attribuer les transitions B au proton directement voisin H_2 . Dans le cas de composé III (fig. 23) l'irradiation de H_5 supprime un couplage de l'ordre de 10 Hz dans la partie X ainsi qu'un dédoublement de 0,7 Hz sur le spectre du proton à champs faibles M; les transitions X et M sont donc attribuables aux protons H_4 et H_1 respectivement; l'irradiation de H_1 identifie ensuite H_2 dans la partie AB.

Les spectres des composés I (fig. 21), II (fig. 22) et V (fig. 23) sont plus complexes car l'irradiation de H_5 laisse subsister un spectre de type ABCX pour I et V et ABCD pour II. Ces expériences jointes à l'irradiation du proton à champ faible de I permettent cependant la détermination des paramètres δ et J approchés pour le composé I. Le spectre du composé V réalisé à 250 MHz (fig. 25) se transforme en un système faiblement couplé. Les valeurs de paramètres ainsi déterminées ont été améliorées ensuite par analyse théorique du spectre enregistré à 100 MHz (fig. 26). L'attribution inambigüe des déplacements chimiques aux différents protons de V est réalisée en procédant à un découplage de H_5 (fig. 25) ce qui identifie les transitions H_4 . L'examen des couplages localise le spectre de H_3 qui est voisin de H_4 . D'autre part l'irradiation du motif aux champs les plus faibles perturbe les transitions voisines qui appartiennent donc à H_2 . Une ambiguïté d'attribution subsiste par contre dans les dérivés chloré et méthoxylé de l' α -fucopyrannose (I et II). Ainsi l'irradiation de H_5 perturbe les transitions des deux protons voisins : ces protons présentant un couplage mutuel de l'ordre de 1 Hz, il est impossible de les attribuer sur cette base. Cependant il est connu (114) que le proton anomère d'un

irr. H_1



irr. H_5

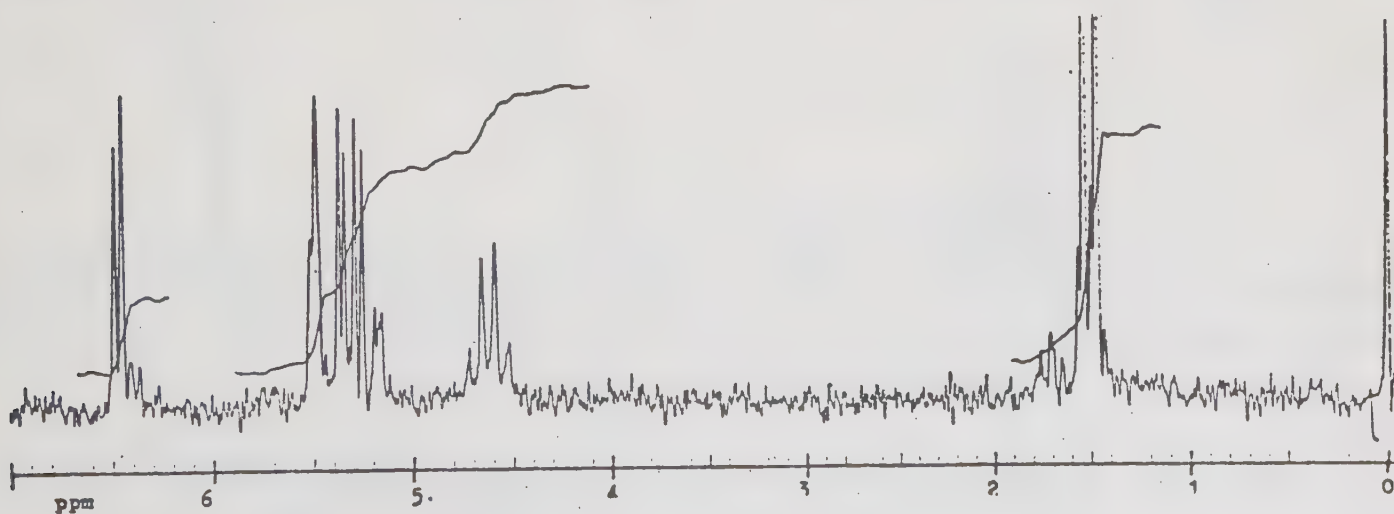
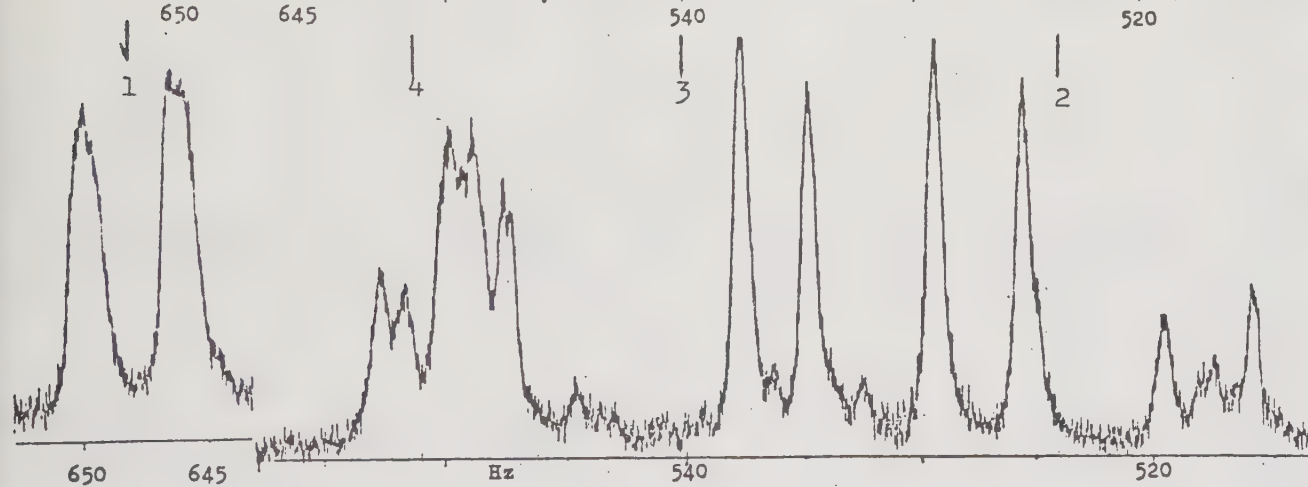
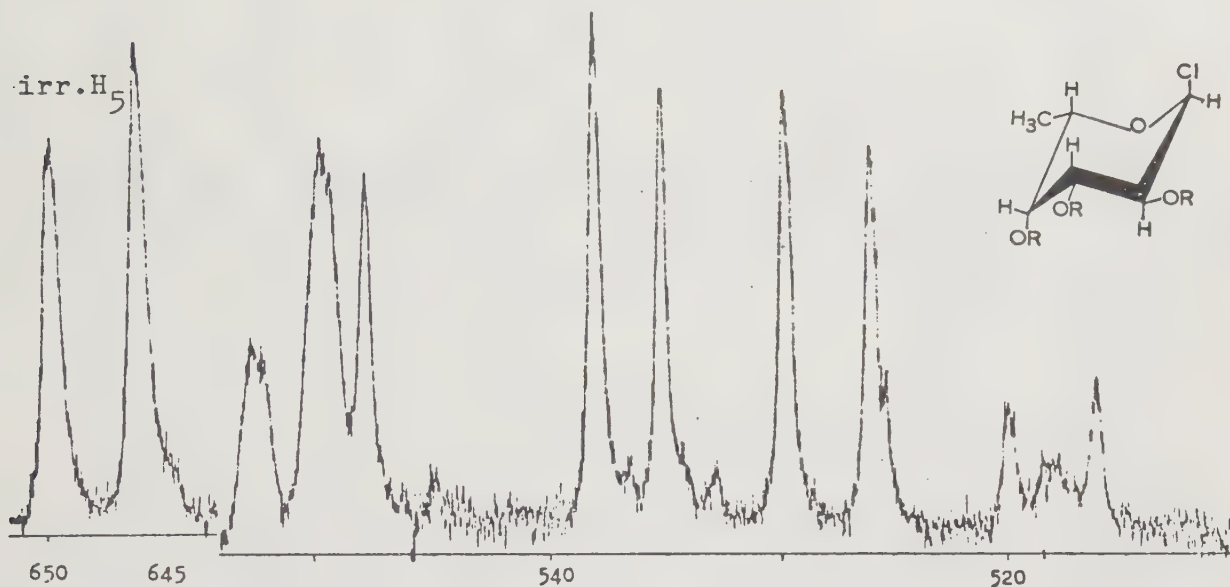
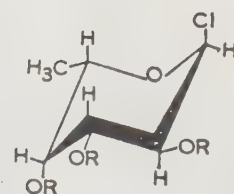


Fig. 21 - Spectres (100 MHz) du chlorure d' α -fucopyrannosyle (I). Partie ABCX ($H_2H_3H_4H_1$) sans et avec irradiation de H_5 et H_1 .

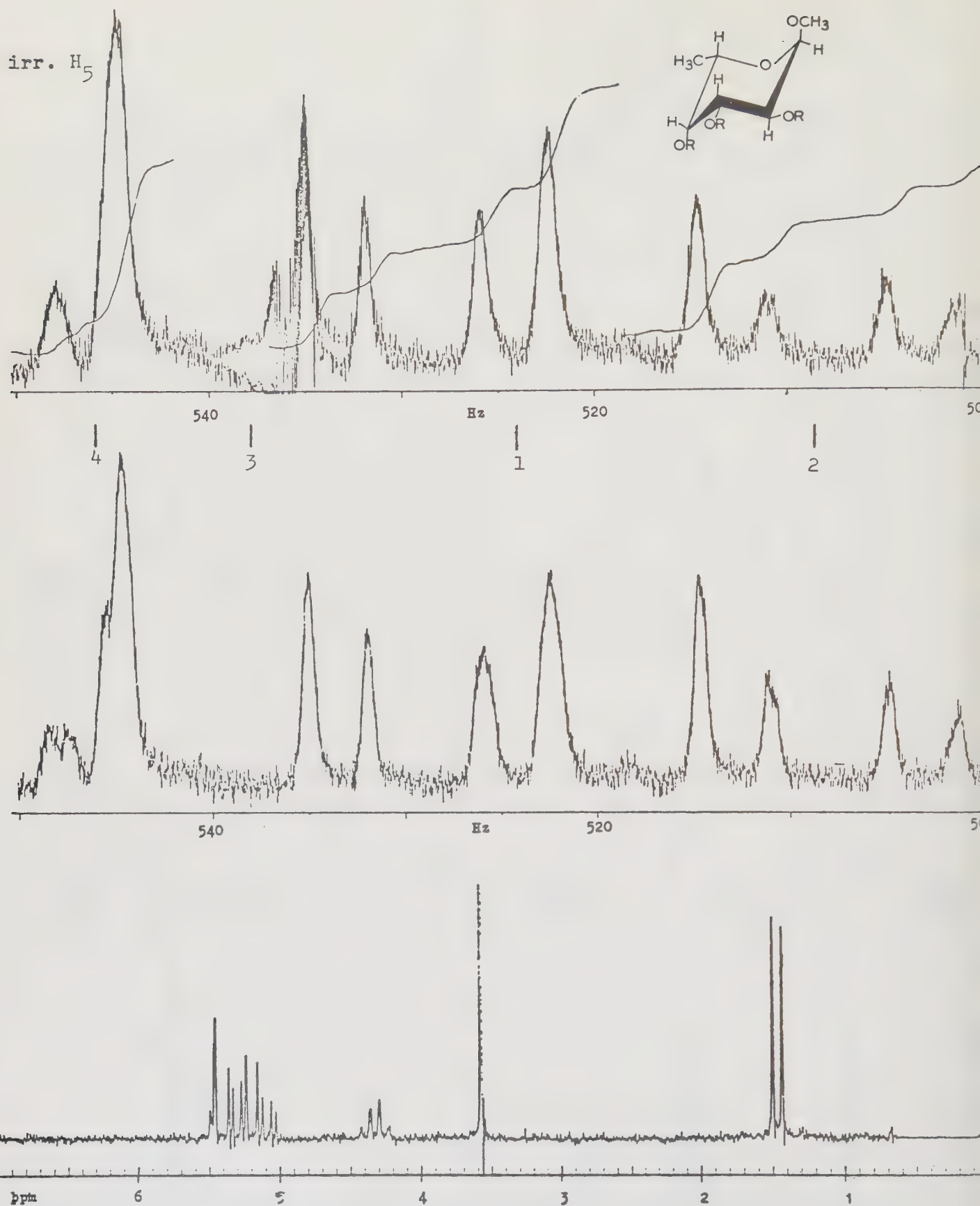


Fig. 22 - Spectres (100 MHz). de 1' α -fucopyrananoside de méthyle (II). Partie ABCD ($H_2H_1H_3H_4$) sans et avec irradiation de H_5 .

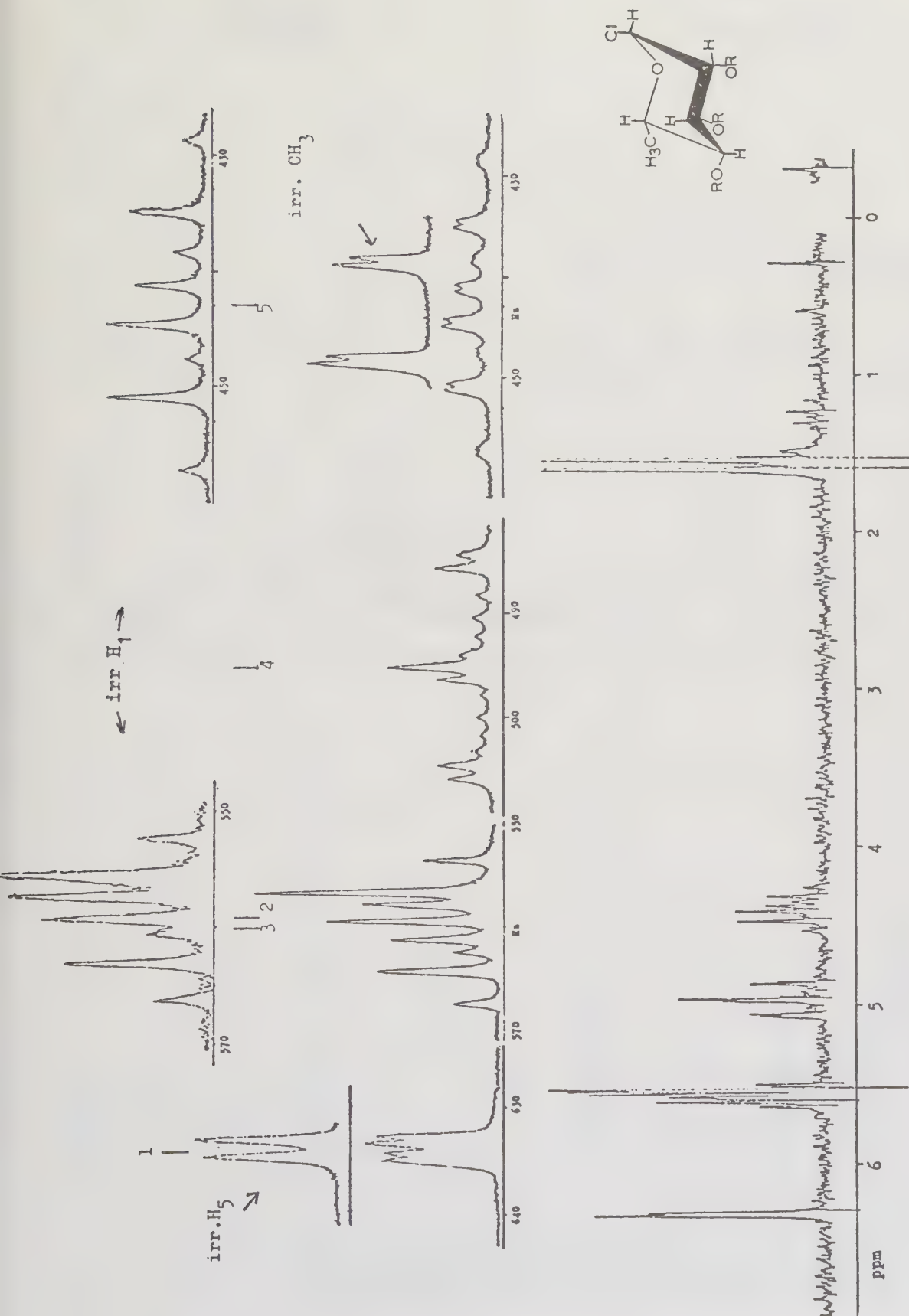


Fig. 23 - Spectres (100 MHz) du chlorure d' α -rhamnopyrannosyle (III). Partie ABMX (H_2, H_3, H_4) sans et avec irradiation de CH_3 (observation H_5), de H_5 (observation H_1) et de H_1 (observation H_5, H_2, H_3).

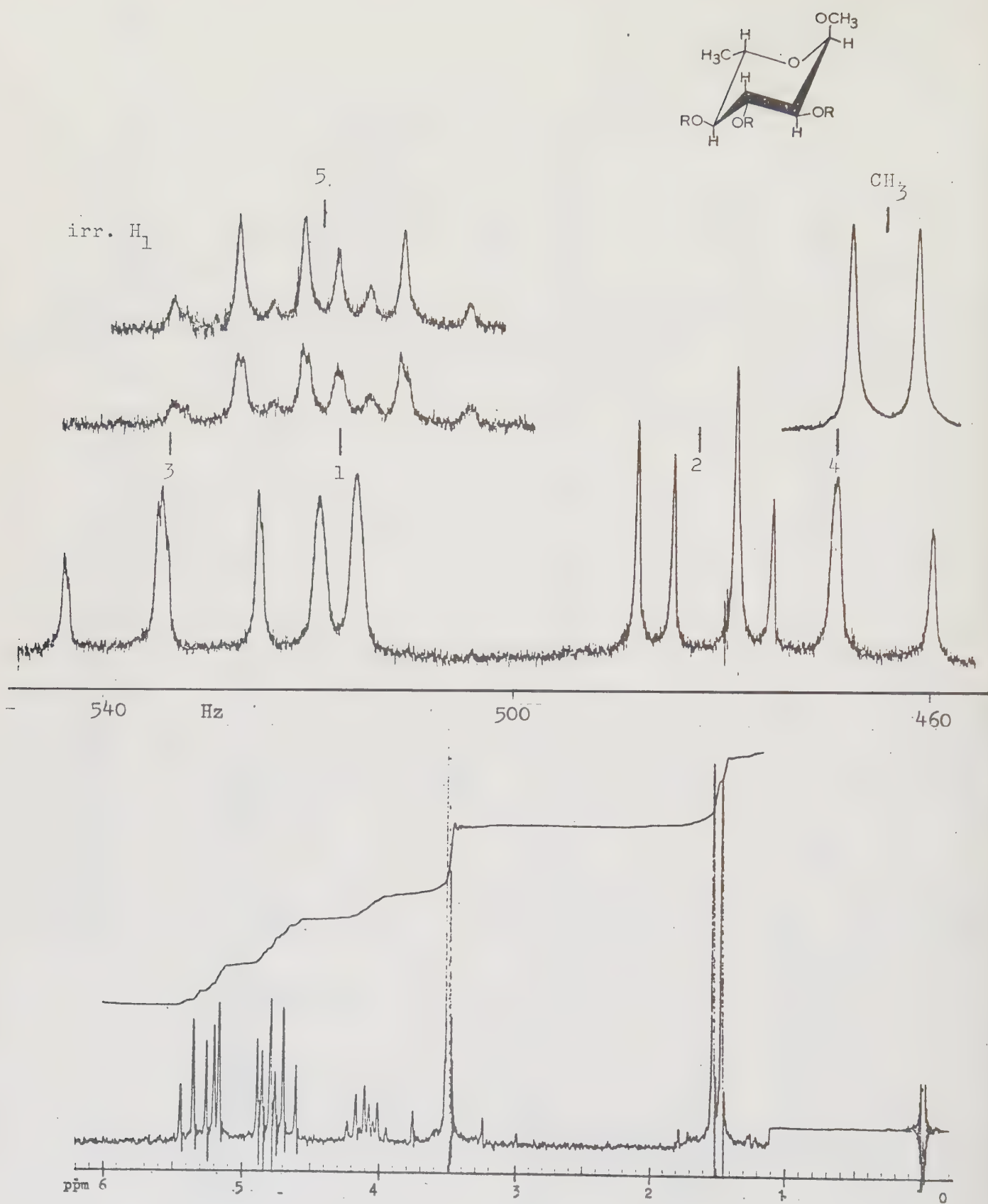


Fig. 24 - Spectres de l' α -chinovopyrannoside de méthyle (IV) sans et avec irradiation de H₁ (observation H₅).

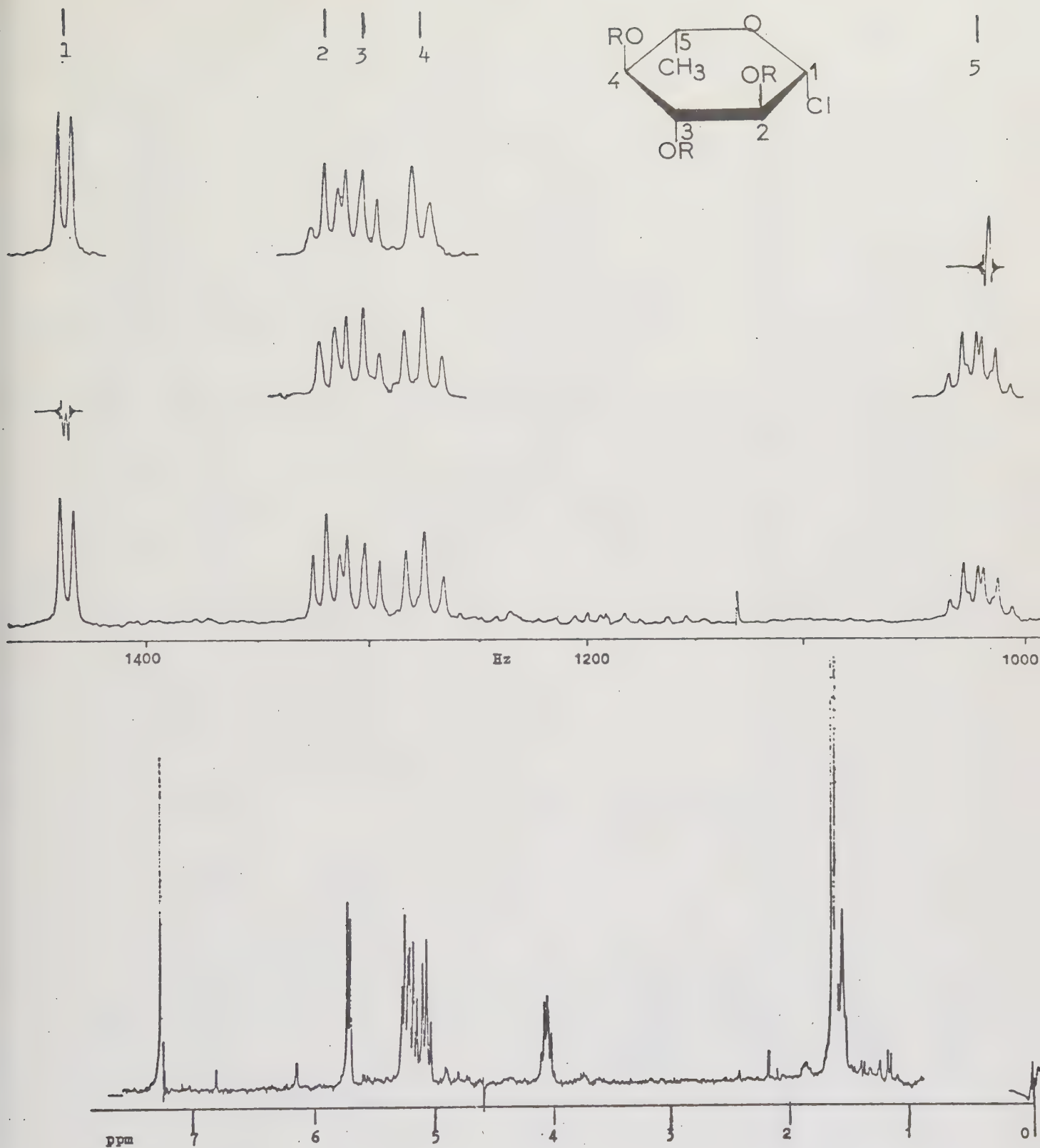


Fig. 25 - Spectres (250 MHz) du chlorure de β -chinovopyrannosyle (V). Spectres en expansion d'échelle des protons 1, 2, 3, 4 et 5 sans irradiation et avec irradiation de H_1 et de H_5 .

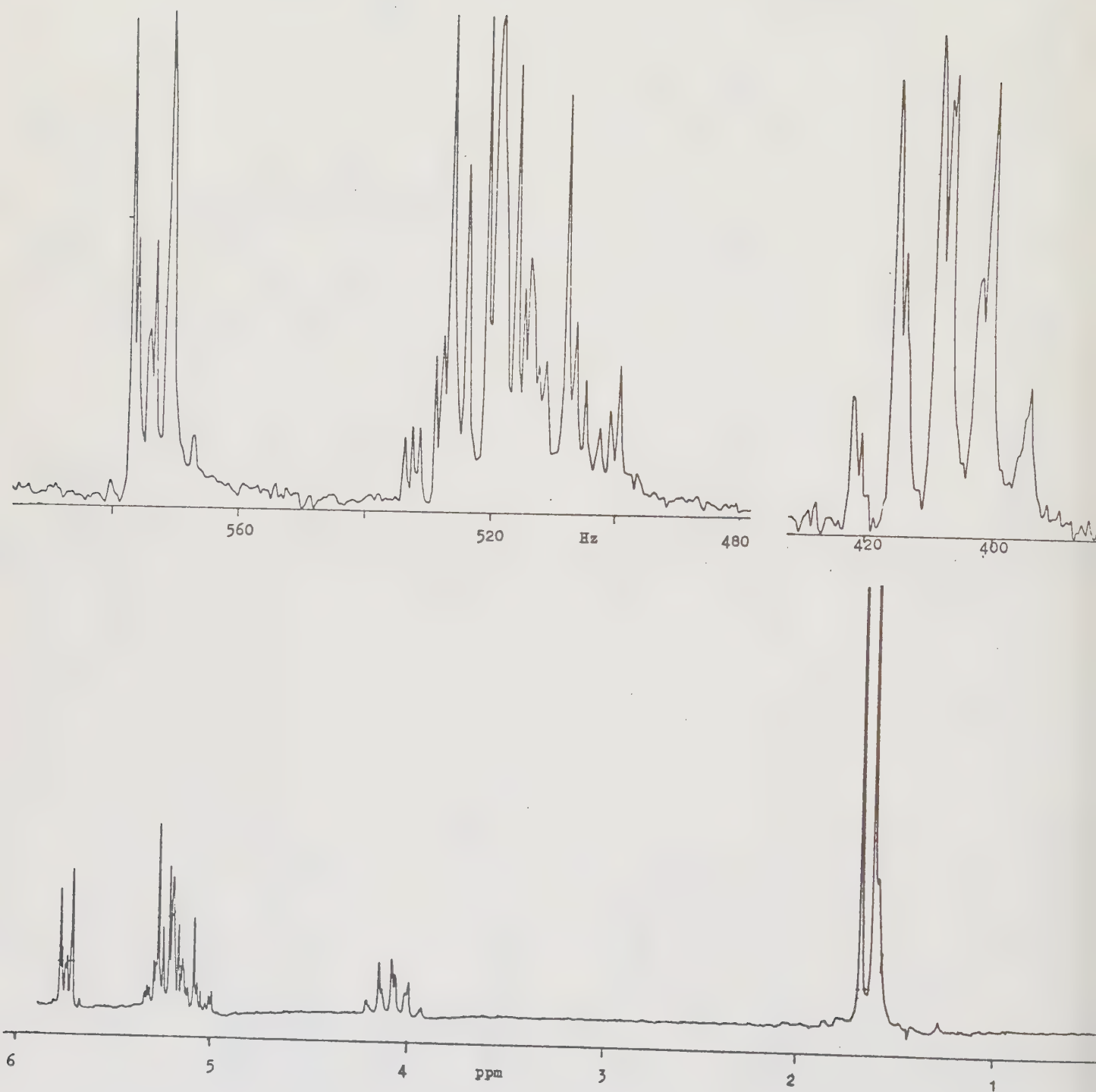


Fig. 26 - Spectres (100 MHz) par transformation de Fourier du composé V (cf. fig. 25).

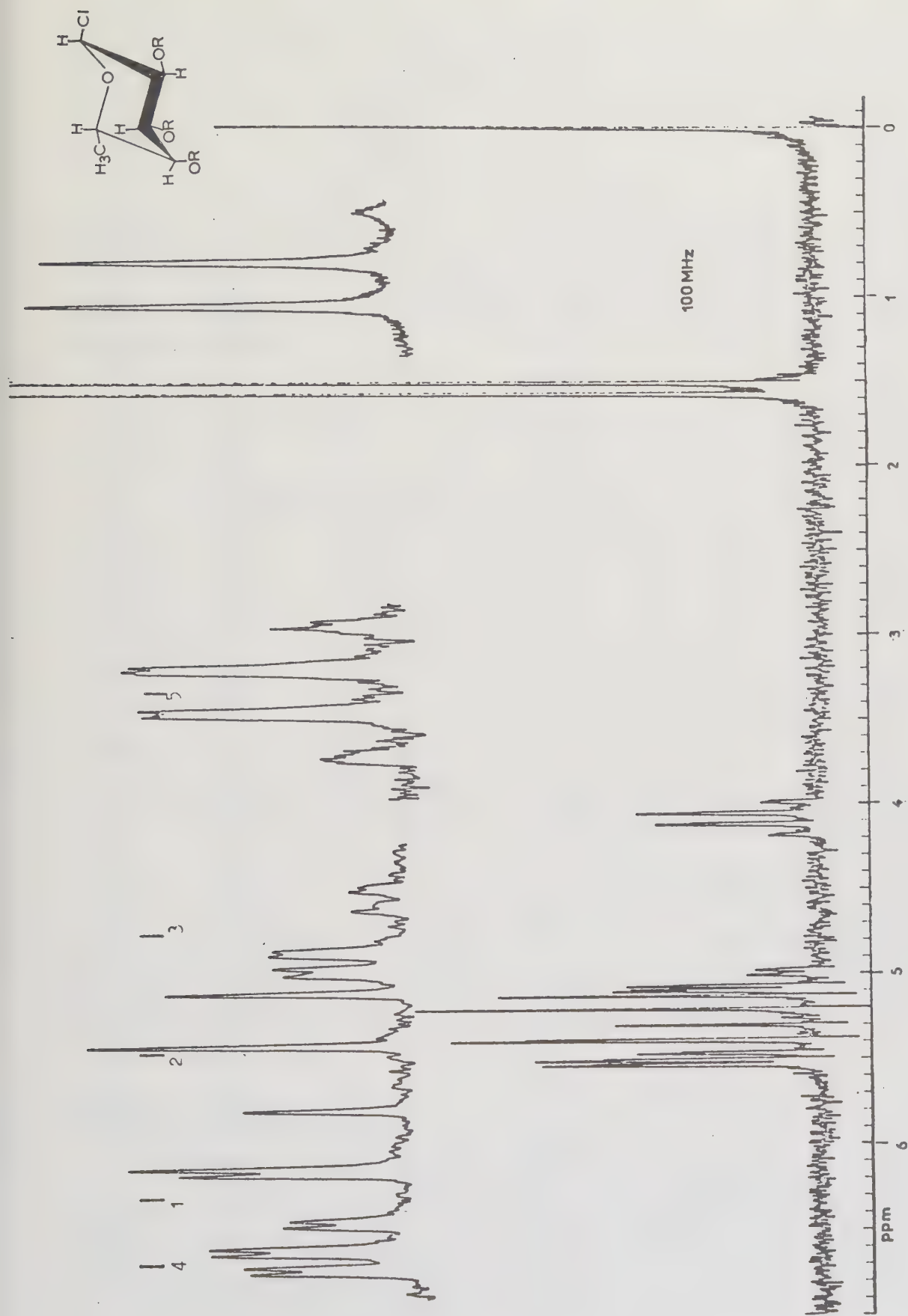


Fig. 27 - Spectres (100 MHz) du chlorure de β fucopyranosyle (VII).

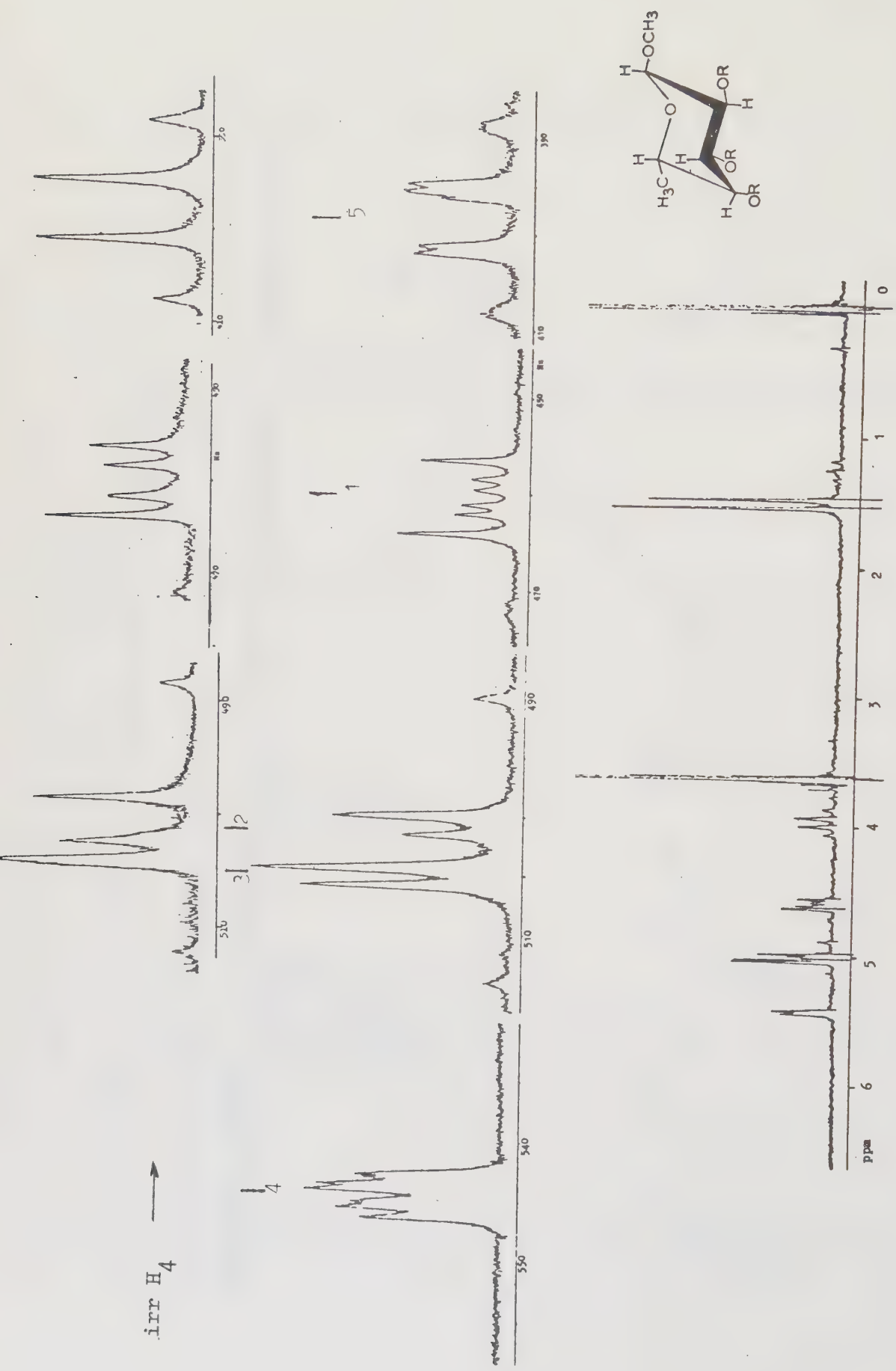


Fig. 28 - Spectres du β -fucopyranoside de méthyle (VIII). Partie ABMX ($\text{H}_3\text{H}_2\text{H}_4\text{H}_1\text{H}_5$) sans et avec irradiation de H_4 .

chlorure de configuration α résonne vers les champs les plus faibles, le motif X est donc attribué au proton H_1 (fig. 21). Le couplage J_{12} étant supérieur à J_{34} nous avons pu attribuer la résonance D du composé II (fig. 22) au proton 4.

Le spectre du chlorure de tri-O-chlorosulfonyl-2,3,4- β -D-xylopyrannosyle dont certains paramètres ont été publiés (124), a été examiné à titre comparatif : des paramètres approchés ont été obtenus par une analyse au premier ordre et améliorés ensuite en calculant le spectre théorique (tableau 18).

δ ppm	3J Hz	4J Hz	5J Hz
1e 6,20	1e 2e 1,39	1e 3e = 1,39	1e 4e = 0,73
2e 5,19	2e 3e 2,61	1e 5e = 0,03	2e 5e = 0,56
3e 5,42	3e 4e 3,06	1e 5a = 0,73	2e 5a = -0,06
4e 5,06	4e 5e 1,98	2e 4e = 1,02	2J 5e 5a = 14,14
5e 4,04	4e 5a 1,92	3e 5e = 1,56	
5a 4,36		3e 5a = 0,1	

TABLEAU 18 - Déplacements chimiques et constantes de couplages protoniques du chlorure de β -D-xylopyrannosyle.

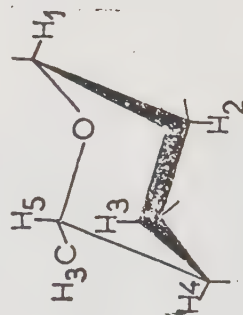
Il faut souligner que dans tous les cas étudiés, les analyses itératives réalisées à 100 MHz fournissent des paramètres qui transposés à 60 MHz conduisent à des spectres théoriques en accord satisfaisant avec les spectres expérimentaux. L'ensemble des paramètres δ et J est groupé dans le tableau 19 .

3 - ANALYSE CONFORMATIONNELLE

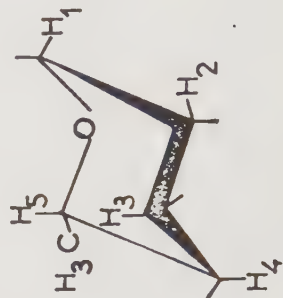
Les paramètres RMN des composés de configuration α et β fuco substitués par Cl et OCH_3 (I, II, VII, VIII) sont caractéristiques de structure de type chaise se présentant sous une conformation unique ou tout au moins fortement prédominante. En effet les constantes de couplage impliquant les protons de $C_2C_3C_4C_5$ vérifient la géométrie H_2 axial H_3 axial (J_{23} de

No	Confi- guration	X	δ_1	δ_2	δ_3	δ_4	δ_5	δ_{CH_3}	δ_{OCH_3}	$^3J_{12}$	$^3J_{23}$	$^3J_{34}$	$^3J_{45}$	$^4J_{15}$
I	α -fuco	Cl	6,45	5,24	5,40	5,51	4,63	1,50		4,04	10,10	3,02	0,98	0,62
II	α -fuco	OCH_3	5,24	5,09	5,38	5,46	4,30	1,44	3,55	3,64	10,27	2,95	0,95	0,75
III	α -rhamno	Cl	6,34	5,59	5,60	4,95	4,43	1,58		1,83	3,13	10,16	9,77	0,74
IV	α -chinovo	OCH_3	5,17	4,82	5,34	4,69	4,10	1,51	3,53	3,51	9,76	9,13	9,49	0,70
V	β -chinovo	Cl	5,74	5,28	5,21	5,10	4,08	1,63		5,9	6,4	8,0	8,75	
VI	β -chinovo	OCH_3	4,61				3,80	1,56	3,61	~7,1				
VII	β -fuco	Cl	5,44	5,23	5,07	5,54	4,10	1,54		8,30	9,92	3,10	0,95	0,0
VIII	β -fuco	OCH_3	4,61	5,01	5,05	5,45	3,98	1,52	3,64	7,57	10,12	3,20	0,98	0,0

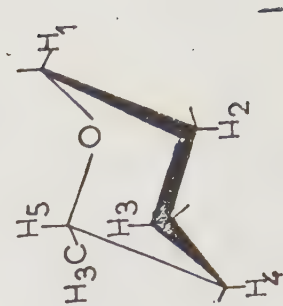
TABLEAU 19 - Déplacements chimiques (en ppm) et constantes de couplage (en Hz) de dérivés chlorés et méthoxylés des tri-O-chlorosulfonyl-2,3,4 desoxy-6-*I*-hexopyranoses X-substituant sur C₁.



α -fuco



α -rhamno



α -chinovo

l'ordre de 10 Hz) H_3 axial, H_4 équatorial (J_{34} de l'ordre de 3 Hz) H_4 équatorial H_5 axial (J_{45} de l'ordre de 1 Hz). Le couplage J_{45} par exemple est voisin des valeurs J_{45} eq-ax mesurées dans des dérivés tétracétates et tétrabenzoate de configuration β -D arabino (130). Dans les mêmes composés J_{23} ax-ax atteint 10,7 Hz dans les benzoates et 11,8 Hz dans les acétates, ce qui traduit un effet d'électronégativité des substituants. Le proton anomère en position équatoriale dans les dérivés chloré et méthoxylé de configuration α est fortement déplacé vers les champs faibles par rapport à sa résonance dans les homologues β . La différence de déplacements chimiques du proton anomère dans les chlorures α et β (I et VII) est égale à 1,01 ppm, en accord avec la valeur correspondante de 1 ppm mesurée pour des chlorures de D-glucopyrannosyle tétracétates. L'ensemble des paramètres notamment la faible valeur de J_{45} implique un équilibre conformationnel fortement ou même exclusivement déplacé (89) vers la forme présentant H_4 en position équatoriale, ce qui correspond à un substituant 1 en axial dans l'anomère α et en équatorial dans l'anomère β . On constate donc que les interactions 1,3 diaxiales imposent, en dépit de l'effet anomère, une conformation équatoriale de Cl dans le composé β -fuco; les conformations des chlorures d' α -fucopyrannosyle et des α (et β)-fucopyrannosides de méthyle sont en accord avec les effets attendus en raison de la forte exigence équatoriale du méthyle.

L' α -L-chinovopyrannoside de méthyle (IV) présente les paramètres d'une structure de type chaise dans laquelle le groupement méthoxy se situe préférentiellement en axial. Le spectre de l'anomère β (VI) (présent en faible quantité dans l'un des échantillons) a été partiellement analysé et les paramètres semblent aussi caractéristiques d'une structure chaise dans laquelle le groupement OCH_3 serait en majorité équatorial.

Par contre les paramètres du composé chloré de configuration β -chinovo (V) semblent exclure la présence d'une conformation unique de type chaise. Cette structure présentant un substituant en C_1 équatorial, tous les hydrogènes se situeraient en disposition axiale. On attend donc dans ce cas des couplages diaxiaux J_{12} J_{23} J_{34} et J_{45} de valeurs élevées; les paramètres mesurés (tableau 19) restent trop faibles pour vérifier cette hypothèse. De même δ_{H_1} est intermédiaire entre le déplacement chimique

du proton équatorial des composés β -D-xylo ou α -L-fuco et celui du proton axial du dérivé β -L-fuco. De plus on constate que le remplacement de Cl par OCH_3 dans les dérivés de configuration β -fuco provoque des déplacements $\Delta\delta_{\text{H}_1} = 0,83$ ppm et $\Delta\delta_{\text{H}_5} = 0,12$ ppm, alors que dans les dérivés β -chinovo ces déplacements sont de 1,13 ppm et 0,28 ppm respectivement. L'ensemble des paramètres obtenus suggère une géométrie ou un équilibre différent dans les dérivés chlorés de type β -fuco et β -chinovo. Une structure de type bateau de V plaçant le chlore en une position axiale, favorisée par effet anomère, serait caractérisée par des constantes de couplages $J_{12}^{\text{eq-eq}}$ et $J_{23}^{\text{eq-ax}}$ plus faibles que les valeurs observées; J_{34} et J_{45} auraient d'autre part des valeurs élevées de type axial. Par ailleurs si nous admettons qu'une conformation chaise présentant un chlore axial peut, par analogie avec le chlorure de β -D-xylopyrannosyle, être caractérisée par $J_{12}^{\text{eq-eq}} 1,4$ Hz, $J_{23}^{\text{eq-eq}} 2,6$ Hz et $J_{34}^{\text{eq-eq}} 3,0$ Hz, les valeurs observées semblent difficilement cohérentes avec un équilibre conformationnel chaise Cl axial $\rightleftharpoons$ chaise Cl équatorial. L'existence d'une conformation à Cl axial étant pratiquement exclue dans le Cl- β -fuco, il est d'ailleurs peu probable qu'elle puisse intervenir dans la structure Cl- β -chinovo; cela imposerait en effet une disposition axiale de tous les substituants notamment de CH_3 . Il est possible qu'une géométrie flexible puisse apparaître. A cet égard soulignons qu'un calcul théorique des stabilités conformationnelles en série glucose privilégie deux formes chaise et une forme croisée (131). Dans cette hypothèse on est conduit à supposer qu'une forme flexible énergétiquement possible pour le chlorure de tri-O-chlorosulfonyl-2,3,4- β -L-chinovopyrannosyle est défavorisée dans le chlorure de configuration β -fuco.

L'ensemble des paramètres obtenus dans le cas du chlorure de L-rhamnopyrannosyle de configuration inconnue est caractéristique d'une configuration anomérique α et d'une conformation de type chaise impliquant un atome de chlore en position axiale. La confrontation des valeurs de constantes de couplage 3J et 4J et des déplacements chimiques des protons H_1 et H_5 est caractéristique à cet égard. En effet les valeurs $\delta_{\text{H}_1} = 6,34$ ppm et $\delta_{\text{H}_5} = 4,43$ ppm concordent bien avec les paramètres déterminés dans le cas de $^1\alpha$ -fuco et du β -D-xylopyrannosyles; d'autre part les couplages J_{23} et J_{12} caractérisent une disposition équatoriale de H_2 et H_4 et on observe un couplage à longue distance $J_{15} = 0,75$ Hz attribuable à une géométrie $1_{\text{eq}} 5_{\text{ax}}$ (cf. I, II, IV).

4 - DISCUSSION DES PARAMETRES SPECTRAUX

Les résultats obtenus confirment qu'un proton anomère axial résonne toujours à champ plus fort qu'un proton axial correspondant; il en est d'ailleurs de même pour les protons du groupement méthoxyle. D'autre part les déplacements chimiques des dérivés chlorés se situent vers les champs faibles par rapport à ceux des dérivés méthoxylés homologues. On remarque à cet égard que le remplacement Cl par OCH_3 en position axiale perturbe essentiellement H_1 et H_2 alors que le remplacement en position équatoriale affecte tous les déplacements chimiques à l'exception de H_4 . Si la disposition du substituant en C_1 influence peu le déplacement chimique des protons 4 équatorial et 2 axial, elle perturbe fortement les valeurs de δ_{H_3} axial et δ_{H_5} axial, ce qui traduit l'importance des effets électriques et magnétiques pour une disposition relative 1,3. Il faut remarquer que ces effets de substituants peuvent placer la résonance d'un proton axial vers les champs faibles par rapport à un déplacement chimique de type équatorial. Ceci se produit pour $\delta_{5 \text{ ax}}$ et $\delta_{5 \text{ eq}}$ du chlorure de β -D-xylopyranosyle (tableau 18) pour $\delta_{3 \text{ ax}}$ et $\delta_{1 \text{ eq}}$ de II et $\delta_{3 \text{ a}}$ $\delta_{2 \text{ e}}$ de III (tableau 19).

L'influence de la configuration relative des substituants est surtout ressentie par les couplages ^3J et le couplage $^4\text{J}_{\text{W}}$. On note en effet les ordres de grandeurs suivants : $^3\text{J}_{\text{aa}} = 8,3$ à $10,2$ Hz $^3\text{J}_{\text{ae}} = 3$ à 4 Hz $^3\text{J}_{\text{ea}} = \text{J}_{45}$ de l'ordre de 1 Hz et $^4\text{J}_{1\text{e} 5\text{e}} = 0,7$ Hz. Dans le composé de type rhamno $\text{J}_{3\text{a} 4\text{a}}$ est supérieur à $\text{J}_{4\text{a} 5\text{a}}$; ce comportement résulte vraisemblablement d'un effet du méthyle sur J_{45} analogue aux observations réalisées en série cyclohexanique.

Les valeurs des constantes de couplage dépendent non seulement des facteurs stéréochimiques et de l'électronégativité des substituants mais aussi de l'orientation relative des substituants et des paires libres. Ainsi la diminution de $^3\text{J}_{\text{H}_a\text{C}_a\text{C}_b\text{H}_b}$ provoquée par un substituant électronégatif en a peut être accentuée par une orientation favorable des substituants.

Selon Booth (132) le couplage ^3J serait minimum lorsque le substituant électronégatif et l'un des hydrogènes impliqués dans le couplage sont trans coplanaires $\text{R}-\text{C}_a-\text{C}_b-\text{H}_b$. Le proton H_2 par exemple présente cette disposition vis-à-vis de l'oxygène intracyclique dans les anomères α et $\text{J}_{1\text{e} 2\text{e}}$ est

particulièrement faible. Il en est de même de H_4 dans les dérivés fuco ce qui se traduit aussi par de faibles valeurs de $J_{4e\ 5a}$. Dans ce dernier cas il y a d'ailleurs effet cumulatif de deux atomes d'oxygène.

CONCLUSION

Une étude complète des spectres RMN nous a permis de conclure que les dérivés méthoxyles de configuration α (et β) -fuco et α (et β) -chinovo ainsi que les chlorures de α -fuco et α -rhamno pyrannosyle, adoptent préférentiellement une structure de type chaise; le substituant du carbone anomère est placé en position axiale dans les anomères α et équatoriale dans les anomères β . Par contre, dans les chlorures de β -fuco et β -chinovo-L-pyrannosyles, les exigences antagonistes de l'effet anomère du chlore et de la substitution méthylée, notamment, peuvent provoquer des déformations importantes de la chaise. La forme flexible devient énergétiquement possible pour le dérivé β -chinovo tandis qu'elle semble défavorisée dans le β -fuco, qui adopte une conformation chaise présentant un chlore équatorial en dépit de l'effet anomère.

- LISTE DES TABLEAUX -

TABLEAU 1 - Déplacements chimiques des protons des alkylidène-4 cyclopentène-2 ones-1 (en ppm)	6
TABLEAU 2 - Constantes de couplage protoniques des alkylidène-4 cyclopentène-2 ones-1 (en Hertz)	6
TABLEAU 3 - Déplacements chimiques des protons des alkylidène-4 cyclopentène-2 ones-1 (en ppm)	7
TABLEAU 4 - Constantes de couplage protoniques des alkylidène-4 cyclopentène-2 ones-1 (en Hertz)	7
TABLEAU 5 - Déplacements chimiques des protons des alkylidène-4 cyclopentène-2 ones-1 (en ppm)	8
TABLEAU 6 - Constantes de couplage protoniques des alkylidène-2 ones-1 (en Hertz)	8
TABLEAU 7 - Déplacements chimiques du carbone-13 (en ppm par rapport au TMS) et couplage J_{C-H} (en Hz) de halogenoalkylidènes cyclopenténones	15
TABLEAU 8 - Déplacement chimique du proton éthylénique H-3 dans les diènes acycliques et cycliques	21
TABLEAU 9 - Constantes de couplage protoniques des composés butadiénique	29
TABLEAU 10 - Paramètres RMN des chloro-5 cyclopenténones alkylées	37
TABLEAU 11 - Paramètres RMN des chloro-5 bromo-2 cyclopenténones alkylées	37
TABLEAU 12 - Paramètres RMN des trans dihalogéno-4,5 cyclopenténones alkylées	38
TABLEAU 13 - Paramètres RMN des cyclopenténones mono-substituées en 4 ou 5	39
TABLEAU 14 - Déplacements chimiques induits par le benzène	41
TABLEAU 15 - Constantes physiques et paramètres RMN relatifs à des oxa-1 oxo-2 aza-3 spiro-[4.5]décanes	59
TABLEAU 16 - Paramètres RMN des protons 6 et 7 de l'oxa-1 oxo-2 aza-3 chloro-6 spiro [4.5]décane.....	63
TABLEAU 17 - Déplacements chimiques (en ppm) et constantes de couplage (en Hertz) des dérivés pipéridiniques en solution dans $CDCl_3$	67
TABLEAU 18 - Déplacements chimiques et constantes de couplage protoniques du chlorure de β -D-xylopyrannosyle	84
TABLEAU 19 - Déplacements chimiques (en ppm) et constantes de couplage (en Hz) de dérivés chlorés et méthoxylés des tri-O-chloro-sulfonyl-2,3,4 desoxy-6-L-hexopyrannoses.....	85

- LISTE DES FIGURES -

Fig. 1 -	Spectres protoniques (100 MHz) de la méthyl-2 éthyli- dène-4 cyclopenténone (II). Isomères de configuration A et B. Spectres en expansion d'échelle sans (a) et avec irradiation de H ₃ de A (b)	5
Fig. 2 -	Variation des déplacements chimiques protoniques de la dimé- thyl-2,3 éthyli- dène-4 cyclopenténone (X) en fonction de la fraction molaire dans le benzène	4
Fig. 3 -	Spectres protoniques (100 MHz) de la diméthyl-2,3 méthylidène-4 cyclopenténone (I).....	10
Fig. 4 -	Spectres du proton A de la méthyl-2 chlorométhylidène-4 cyclo- penténone (IV A). Découplage sélectif du méthyle X (a) et du méthylène B (b)	12
Fig. 5 -	Spectres du proton M de la méthyl-2 chlorométhylidène-4 cyclo- penténone (IV A). Découplage sélectif du méthyle X	13
Fig. 6 -	Spectres du proton A de la méthyl-2 chlorométhylidène-4 cyclo- penténone (IV B). Découplage sélectif du méthylène R	13
Fig. 7 -	Spectres du carbone 13 (25,2 MHz) de la méthyl-2 chlorométhyl- dène-4 cyclopenténone : isomères de configuration A (↓) et B...	16
Fig. 8 -	Spectres du carbone 13 (25,2 MHz) des isomères A des chloro (↓) et bromométhylidène-4 cyclopenténone	17
Fig. 9 -	Effet Overhauser nucléaire (NOE).....	20
Fig. 10 -	Variation du couplage allylique en fonction de l'angle dièdre ϕ	27
Fig. 11 -	Spectre de la chloro-5 méthyl-5 cyclopenténone (Ia) dans CCl ₄ ...	35
Fig. 12 -	Spectre de la chloro-5 méthyl-5 cyclopenténone (Ia) dans C ₆ D ₆ ...	36
Fig. 13 -	Variation des déplacements chimiques protoniques en fonction de la fraction molaire	40
Fig. 14 -	Projection de Newman de la liaison C ₄ -C ₅ d'un dérivé monosubsti- tué en 5	45
Fig. 15 -	Projection de Newman de la liaison C ₃ -C ₄ d'un dérivé monosubsti- tué en 5	47
Fig. 16 -	Variation du couplage $^3J_{45}$ en fonction de la fraction molaire de conformation équatoriale pour différentes valeurs de φ , A et B	48
Fig. 17 -	Spectres protoniques (100 MHz) de la méthyl-2 dibromo-4,5 trans cyclopenténone (VI a).....	51

- Fig. 18 - Spectres protoniques (60 MHz) de l'oxa-1 oxo-2 aza-3 méthyl-8
spiro-[4,5] décane 6
- Fig. 19 - Spectres protoniques (100 MHz) du composé VIII..... 6
- Fig. 20 - Spectres e xpérimental et théorique en expansion d'échelle du
N-phénéthyl pipéridinol (IX) 6
- Fig. 21 - Spectres (100 MHz) du chlorure d' α -fucopyrannosyle (I)..... 7
- Fig. 22 - Spectres (100 MHz) de l' α -fucopyrannoside de méthyle (II) ... 7
- Fig. 23 - Spectres (100 MHz) du chlorure d' α -rhamnopyrannosyle (III)... 7
- Fig. 24 - Spectres de l' α -chinovopyrannoside de méthyle (IV) 7
- Fig. 25 - Spectres (250 MHz) du chlorure de β -chinovopyrannosyle (V) .. 8
- Fig. 26 - Spectres (100 MHz) par transformation de Fourier du composé V. 8
- Fig. 27 - Spectres (100 MHz) du chlorure de β -fucopyrannosyle (VII) 8
- Fig. 28 - Spectres du β -fucopyrannoside de méthyle (VIII) 8

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - E.L. Eliel, N.L. Allinger, S.J. Angyal, G.A. Morrison, Conformational Analysis, Inter Sciences, J. Wiley & Sons, New York, 1965.
- 2 - H. Booth dans Progress in NMR Spectroscopy, Vol. 5, Ed. J.W. Emsley, J. Feeney, L.H. Sutcliffe, Pergamon Press, 1969, p. 149.
- 3 - T.D. Inch dans Ann. Rep. on NMR Spectroscopy, Vol. 5A, Ed. E.F. Mooney, Academic Press, London, 1972, p. 305.
- 4 - G. Hajduković, M.L. Martin, J. Mol. Structure, 20, 105 (1974).
- 5 - G. Hajduković, G. Regnier, M.L. Martin, C.R. Acad. Sc. Paris, C, 268, 1887 (1969).
- 6 - G. Hajduković, G. Regnier, M.L. Martin, C.R. Acad. Sc. Paris, C, 272, 330 (1971).
- 7 - J.R. Pouigny, P. Sinaÿ, G. Hajduković, Carbohyd. Res., 34, 351 (1974).
- 8 - G.J. Martin, H. Durand, G. Daviaud, M.L. Martin, C.R. Acad. Sc. Paris, 266, 478 (1968).
- 9 - G.J. Martin, G. Daviaud, Bull. Soc. Chim. Fr., 3098 (1970).
- 10 - G.J. Martin, C. Rabiller, G. Mabon, Bull. Soc. Chim. Fr., 3468 (1974).
- 11 - C. Rabiller, Thèse de Doctorat d'Etat, Nantes 1974.
- 12 - G.J. Martin, C. Rabiller, G. Mabon, Tetrahedron Lett., 3131 (1970) et Tetrahedron, 28, 4027 (1972).
- 13 - J.P. Dorie, Thèse de Doctorat d'Etat, Nantes 1973.
- 14 - B. Chadwick, A.C. Legon, D.J. Milen, Chem. Commun., 1130 (1969).
- 15 - J.W. Bevan et A.C. Legon, Chem. Commun., 1136 (1971).
- 16 - C.L. Norris, R.C. Benson, H. Flygare, Chem. Phys. Lett., 10, 75 (1971).
- 17 - L.M. Jackman, S. Sternhell, Applications of NMR Spectroscopy in Organic Chemistry, Pergamon Press, New York, 1969, p. 313.
- 18 - P. Laszlo dans Progress in NMR Spectroscopy, Ed. J.W. Emsley, J. Feeney, L.H. Sutcliffe, Vol. 3, Pergamon Press, Oxford, 1967, p. 231.
- 19 - P. Albriktsen, A.V. Cunliffe, R.K. Harris, J. Mag. Res., 2, 150 (1970).
- 20 - J.B. Stothers, Carbon-13 NMR Spectroscopy, Academic Press, New York, London, 1972, p. 341.
- 21 - G. Moreau, Bull. Soc. Chim. Fr., 1770 (1969).
- 22 - G.P. Newsoroff, S. Sternhell, Aust. J. Chem., 25, 1669 (1972).
- 23 - C.G. Cardenas, Tetrahedron Lett., 4013 (1969).
- 24 - A.A. Bothner-By, R.K. Harris, J. Amer. Chem. Soc., 87, 3445 (1965).
- 25 - N.F. Ramsey, Phys. Rev., 78, 699 (1950).
- 26 - F. Tonnard, S. Odier, J.P. Dorie, M.L. Martin, Org. Mag. Res., 5, 271 (1973).
- 27 - R.T. Hobgood, J.H. Goldstein, J. Mol. Spectry., 12, 76 (1964).
- 28 - D.F. Koster, A. Danti, J. Phys. Chem., 69, 486 (1965).

- 29 - M.L. Martin, G.J. Martin, Manuel de Résonance Magnétique Nucléaire, Azoulay, Paris 1971, p. 40.
- 30 - D.H. Marr, J.B. Stothers, Can. J. Chem., 43, 596 (1965).
- 31 - O. Kajimoto, T. Fueno, Tetrahedron Lett., 3329 (1972).
- 32 - G.J. Martin, M.L. Martin, S. Odier, Org. Mag. Res., sous presse.
- 33 - M. Barfield, B. Chakrabarti, Chem. Rev., 69, 757 (1969).
- 34 - S. Sternhell, Quart. Rev., 23, 236 (1969).
- 35 - M. Barfield, J. Amer. Chem. Soc., 93, 1066 (1971).
- 36 - M. Barfield, S. Sternhell, J. Amer. Chem. Soc., 94, 1905 (1972).
- 37 - M. Bacon, G.E. Maciel, Mol. Phys., 21, 257 (1971).
- 38 - I.R. Peat, W.F. Reynolds, Can. J. Chem., 51, 2968 (1973).
- 39 - G. Mavel, Théories moléculaires de la RMN, Dunod, Paris, 1966, p. 80.
- 40 - J.D. Memory, Quantum Theory of Magnetic Resonance Parameters, Mc Graw-Hill Book Co., Inc., New York, 1968.
- 41 - M. Karplus, J. Chem. Phys., 33, 1842 (1960).
- 42 - H.M. McConnell, J. Chem. Phys., 30, 126 (1959).
- 43 - J.A. Pople, D.P. Santry, Mol. Phys., 8, 1 (1964).
- 44 - J.A. Pople, J.W. Mc Iver, N.S. Ostlund, J. Chem. Phys., 49, 2960 et 2965 (1968).
- 45 - M. Barfield, J. Chem. Phys., 41, 3825 (1964).
- 46 - A.A. Botnler-By, C. Naar-Colin, J. Amer. Chem. Soc., 83, 231 (1961).
- 47 - F.H.A. Rummens, L.W. Kaslander, Can. J. Spectry., 17, 99 (1972).
- 48 - F.H.A. Rummens, J.W. de Haan, Org. Mag. Res., 2, 351 (1970).
- 49 - M. Anteunis, F. Compernelle, Bull. Soc. Chim. Belg., 76, 482 (1967).
- 50 - C. Altona, H.R. Buys, H.J. Hageman, E. Havinga, Tetrahedron, 23, 2265, (1967).
- 51 - R. Steyn, H.Z. Sable, Tetrahedron, 27, 4429 (1971).
- 52 - F.G. Cocu, G. Wolczunowicz, L. Bors, Th. Posternak, Helv. Chim. Acta, 53, 739 (1970).
- 53 - W.J. Adams, H.J. Geise, L.S. Bartell, J. Amer. Chem. Soc., 92, 5013, (1970).
- 54 - W.C. Harris, J.K. Karriker, J.R. Durig, J. Mol. Structure, 9, 139 (1971).
- 55 - N.L. Allinger, M.T. Tribble, M.A. Miller, Tetrahedron, 28, 1173 (1972).
- 56 - H.J. Geise, F.C. Mijlhoff, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas, 90, 577 (1971).
- 57 - G.W. Rathjens, J. Chem. Phys., 36, 2401 (1962).
- 58 - S.S. Butcher, C.C. Costain, J. Mol. Spectry., 15, 40 (1965).
- 59 - J. Laane, R.C. Lord, J. Chem. Phys., 47, 4941 (1967).
- 60 - M.I. Davis, T.W. Muecke, J. Phys. Chem., 74, 1104 (1970).
- 61 - N.L. Allinger, J.T. Sprague, J. Amer. Chem. Soc., 94, 5734 (1972).
- 62 - R.T. Gray, H.E. Smith, Tetrahedron, 23, 4229 (1967).
- 63 - J. Grimaldi, M. Bertrand, Bull. Soc. Chim. Fr., 957 (1971).
- 64 - J.M. Conia, M.L. Leriverend, Bull. Soc. Chim. Fr., 2981 (1970).

- 65 - L. Heslinga, M. Van Gorkom, D.A. Van Dorp, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, 87, 1421 (1968).
- 66 - a) S. Castelano, A.A. Bothner-By, *J. Chem. Phys.*, 41, 3863 (1964).
b) J.G. Colson, G.A. Penna, D.H. Marr, *Communication privée*, 1968.
- 67 - Y. Ichikawa, T. Matsuo, *J. Chem. Soc. Jap.*, 40, 2030 (1967).
- 68 - R.J. Abraham, K. Parry, *J. Chem. Soc. B*, 446 (1971).
- 69 - H.J. Jakobsen, *Tetrahedron Lett.*, 1991 (1967).
- 70 - T. Matsuo, *J. Phys. Chem.*, 72, 1819 (1968).
- 71 - T. Ledaal, *Tetrahedron Lett.*, 651 (1968).
- 72 - J.W. Apsimon, W.G. Craig, P.V. Demarco, D.W. Mathieson, L. Sanders, W.B. Whalley, *Tetrahedron*, 23, 2339 (1967).
- 73 - G.J. Martin, M.L. Martin, *Progress in NMR Spectroscopy*, Ed. J.W. Emsley, J. Feeney, L.H. Sutcliffe, Vol. 8, Part. 3, Pergamon Press, Oxford, 1971.
- 74 - Ref. 29, p. 169.
- 75 - K.L. Williamson, *J. Amer. Chem. Soc.*, 85, 516 (1963).
- 76 - J.B. Lambert, *J. Amer. Chem. Soc.*, 89, 1836 (1967).
- 77 - C. Altona et M. Sundaralingam, *Tetrahedron*, 26, 925 (1970).
- 78 - F.M. Filippova, B.D. Lavrukhin, J.K. Shmyrev, *Org. Mag. Res.*, 6, 92 (1974).
- 79 - M. Karplus, *J. Chem. Phys.*, 30, 11 (1959).
- 80 - H.R. Buys et E. Havinga, *Tetrahedron*, 24, 4967 (1968).
- 81 - T. Toda, M.C. Woods et K. Takahashi, *Tetrahedron*, 27, 539 (1971).
- 82 - E.W. Garbisch Jr., *J. Amer. Chem. Soc.*, 86, 5561 (1964).
- 83 - A.B. Hornfeldt, S. Gronowitz, *Arkiv för Kemi*, 21, 239 (1963).
- 84 - F. Johnson, N.A. Starkovsky, W.D. Gurowitz, *J. Amer. Chem. Soc.*, 87, 3492 (1965).
- 85 - M. Anteunis, *Bull. Soc. Chim. Belges*, 80, 3 (1971).
- 86 - S. Sternhell, *Communication privée*, 1972.
- 87 - M. Barfield, *J. Chem. Phys.*, 48, 4463 (1968).
- 88 - J.A. Pople, A.A. Bothner-By, *J. Chem. Phys.*, 42, 1339 (1965).
- 89 - P.L. Durette, D. Horton, *Org. Mag. Res.*, 3, 417 (1971).
- 90 - C. Altona, H.J. Hageman, *Rec. Trav. Chim.*, 87, 279 (1968).
- 91 - J. Cantacuzene, R. Jantzen, D. Ricard, *Tetrahedron*, 28, 717 (1972).
- 92 - R.G. Carlson, N.S. Behn, *Chem. Commun.*, p. 339 (1968).
- 93 - A.Y. Jones, A.R. Katritzky, *J. Chem. Soc. Perkin II*, 337 (1973).
- 94 - P. Picard, J. Moulines, *Tetrahedron Lett.*, 5133 (1970).
- 95 - J.J. Uebel, E.L. Nickoloff, W.T. Cole, C.B. Grant, *Tetrahedron Lett.*, 2637 (1971).
- 96 - J. Maillard, M. Langlois, M. Rapin, R. Jolly, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 2987 (1968).
- 97 - J.A. Hirsch, M.L. Allinger, E.L. Eliel, *Topics in Stereochemistry*, Intersciences, J. Wiley, 1, p. 199 (1967).
- 98 - N.L. Allinger, *J. Amer. Chem. Soc.*, 89, 4345 (1967).
- 99 - E.L. Eliel, *J. Amer. Chem. Soc.*, 87, 5039 (1969).

- 100 - N.L. Allinger, C.D. Liang, J. Org. Chem., 32, 2391 (1967).
- 101 - G.W. Buchanan, Can. J. Chem., 45, 2955 (1967).
- 102 - N.L. Allinger, C.D. Liang, J. Org. Chem., 33, 3319 (1968).
- 103 - G. Regnier, R. Canevari, J.C. Le Douarec, Z. Holstrop, Chim. Thérapeut., 3, 174 (1969).
- 104 - G. Regnier, R. Canevari, J.C. Le Douarec, M. Laibie, J. Duhault, Chim. Thérapeut., 3, 185 (1969).
- 105 - F.A.L. Anet, Can. J. Chem., 39, 2262 (1961).
- 106 - W.C. Tosch, J. Chem. Phys., 37, 1167 (1962).
- 107 - H. Bodot, D. Dan Dicko, Y. Gounelle, Bull. Soc. Chim. Fr., p. 870 (1967).
- 108 - N.L. Allinger, J.G.D. Carpenter, F.M. Karkowski, J. Amer. Chem. Soc., 87, 1232 (1965).
- 109 - H. Booth, J.H. Little, Tetrahedron, 23, 291 (1967).
- 110 - C.Y. Chen, R.J.W. Lefevre, J. Chem. Soc., p. 3467 (1965) et Tetrahedron Lett., 4057 (1965).
- 111 - R.J. Ouellette, J. Amer. Chem. Soc., 86, 3089 (1964).
- 112 - F.R. Jensen, B. Rickborn, J. Org. Chem., 27, 4606 (1962).
- 113 - N.L. Allinger, J. Amer. Chem. Soc., 90, 1199 (1968).
- 114 - R. . Lemieux, Pure and Appl. Chem., 25, 527 (1971).
- 115 - J.C. Martin, Ann. Chim., 6, 205 (1971).
- 116 - N.S. Zefirov, N.M. Shekhtman, Ouspekh., Khimii, 40, 593 (1971).
- 117 - J.T. Edward, Chem. and Ind., 1102 (1965).
- 118 - M.A. Kabayarua et D. Patterson, Can. J. Chem., 36, 563 (1958).
- 119 - D. Horton, W.N. Turner, J. Org. Chem., 30, 3387 (1965).
- 120 - B. Coxon, Tetrahedron, 22, 2281 (1966).
- 121 - C.V. Holland, D. Horton, J.S. Jewell, J. Org. Chem., 32, 1818 (1967).
- 122 - L.D. Hall, J.P. Manville, Carbohydr. Res., 4, 512 (1967).
- 123 - P.L. Durette, D. Horton, Carbohydr. Res., 18, 57 (1971).
- 124 - H.J. Jennings, Can. J. Chem., 47, 1157 (1969).
- 125 - D.H. Leaback, E.C. Heath, S. Roseman, Biochemistry, 8, 1351 (1969).
- 126 - K. Heyns, N.P. Trautwein, F.G. Espinosa, H. Paulsen, Ber., 99, 1183 (1965).
- 127 - S.Y. Angyal, Aust. J. Chem., 21, 2737 (1968).
- 128 - C.W. Haigh dans Annual Reports on NMR Spectroscopy, vol. 4, Ed. E.F. Mooney, Academic Press, London, 1971, p. 311.
- 129 - F. Balkau, M.W. Fuller, M.L. Heffernan, Aust. J. Chem., 24, 2293 (1971).
- 130 - P.L. Durette, D. Horton, J. Org. Chem., 36, 2658 (1971).
- 131 - A.A. Lugovskoy, V.G. Dashevsky, A.I. Kitaigorodsky, Tetrahedron, 29, 287 (1973).
- 132 - H. Booth, Tetrahedron Lett., 411 (1965).

